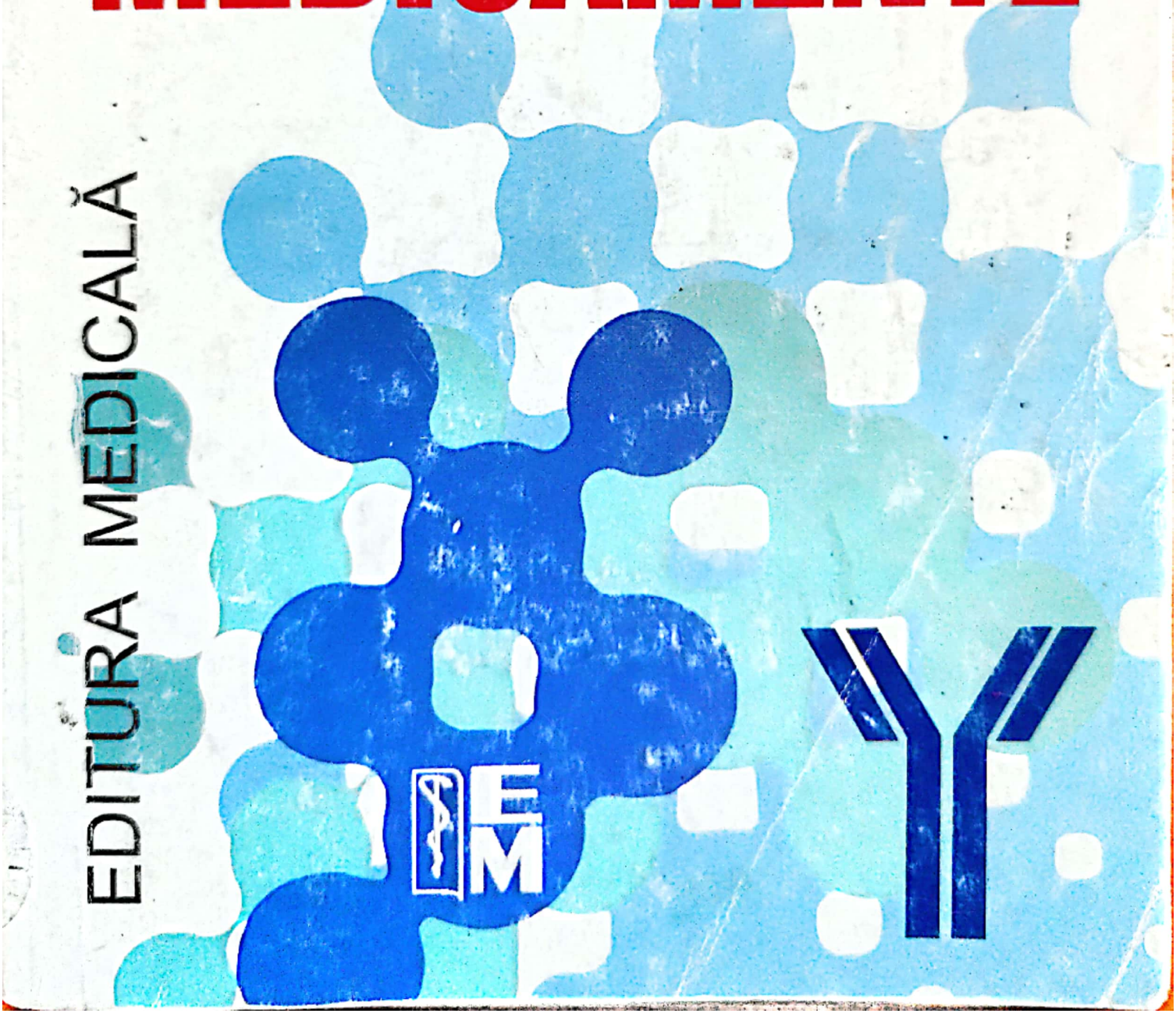
MIHAIL ALECU • SILVIA ALECU

REACȚII ALERGICE la MEDICAMENTE



EDITURA MEDICALĂ

Scanned with OKEN Scanner

REACȚII ALERGICE LA MEDICAMENTE

Scanned with OKEN Scanner

Coperta: *ADRIAN CONSTANTINESCU*

© "Toate drepturile editoriale aparţin în exclusivitate Editurii Medicale. Publicaţia este marcă înregistrată a Editurii Medicale, fiind protejată integral de legislaţia internă şi internaţională. Orice valorificare a conţinutului în afara limitelor acestor legi şi a permisiunii editorilor este interzisă şi pasibilă de pedeapsă. Acest lucru este valabil pentru orice reproducere - integrală sau parţială, indiferent de mijloace (multiplicări, traduceri, microfilmări, transcrieri pe dischete etc.)"

ISBN 973-39-0476-7

Redactor de carte: **LILIANA PETRESCU**
Secretar de redacţie: **ELENA MARIA NEAMŢ**
Tehnoredactare computerizată: **PRIMAVERA PANAIT**
Corectori: **TRYBALSKI BERNADETA**
CORINA GHINOIU

Scanned with OKEN Scanner

„Destinul omului este înscris în anatomia sa.“

După **George Louis Leclerc de Buffon**
(naturalis și scriitor francez, 1707-1788)

Scanned with OKEN Scanner

Mulţumiri

D-nei. **Livia Alecu-Giulea** și
D-lui. **Cristian Giulea**

Colegei mele, biolog
Gabriela Coman

Scanned with OKEN Scanner

CUPRINS

Prefaţă 11

Partea. I Noţiuni de imunologie generală 13
1. Apărare şi imunitate 16
2. Self/non-self .....
3. Complexul major de histocompatibilitate 19
4. Antigene 24
5. Anticorpii 29
6. Complementul seric 40
7. Sistemul imun 44
7.1. Organe limfoide 44
7.2. Celule 47
7.2.a. Limfocitele T 48
7.2.b Limfocitele B 51
7.2.c Celule prezentatoare de antigen 53
7.2.d Alte celule implicate în răspunsul imun (mastocite, bazofile, eozinofile, plachete) 54
7.3 Citokinele 63
7.4 Mediatori şi modulatori 70
7.4.a Histamina 71
7.4.b Proteoglicani 75
7.4.c Derivaţi ai acidului arahidonic (prostaglandine, lecotriene) 76
8. Răspunsul imun normal 81
8.1 Activarea celulară 82
8.2 Răspunsul imun umoral 82
8.3 Răspunsul imun celular 85
9. Răspunsul imun patologic 90
9.1 Reacţii de hipersensibilitate 90
9.1.a Reacţia de hipersensibilitate de tip I 91
9.1.b Reacţia de hipersensibilitate de tip II 96
9.1.c Reacţia de hipersensibilitate de tip III 98
9.1.d Reacţia de hipersensibilitate de tip IV 99
9.2 Autoimunitatea 101

Partea a II-a. Reacţii adverse la medicamente 103
1. Definiţie 103
2. Clasificare 104
3. Reacţii adverse previzibile (Tip A) 106
4. Reacţii adverse imprevizibile (Tip B) 110
4.1 Intoleranţa 112
4.2 Idiosincrazia 113

Scanned with OKEN Scanner

Partea a III-a. Reacţii alergice la medicamente 117
1. Definiţie 117
2. Incidenţa 120
3. Factori de risc 125
4. Mecanismele reacţiilor alergice la medicamente 130
4.1 Medicamentul ca alergen (mecanismul haptenic) 130
4.2 Procesare şi prezentare 135
4.3 Activarea limfocitelor T helper 137
5. Manifestări clinice ale reacţiilor alergice la medicamente 143
5.1 Manifestări clinice generale 143
5.1.a Anafilaxia (sistemică) / şocul anafilactic 144
5.1.b Boala serului 150
5.1.c Febra medicamentoasă 152
5.1.d Lupusul indus de medicamente 153
5.2 Manifestări clinice cutanate 158
5.2.a Pruritul 161
5.2.b Exantemele 162
5.2.c Urticaria şi angioedemul 163
5.2.d Vascularite 165
5.2.e Eritemul polimorf (multiform) 168
5.2.f Sindromul Stevens-Johnson 168
5.2.g Necroza toxică epidermică (sindromul Lyell) 170
5.2.h Eritrodermia (Dermatita exfoliativă) 172
5.2.i Eritemul fix medicamentos 173
5.2.j Eritemul nodos 173
5.2.k Eritemul anular centrifug 174
5.2.l Afecţiuni buloase induse de medicamente 174
5.2.m Erupţii cutanate 176
5.2.n Dermita de contact 177
5.2.o Fotosensibilitatea 180
5.2.p Reacţii adverse cutanate nealergice 182
5.3 Manifestări clinice ale organelor interne 182
5.3.a Manifestări pulmonare 182
5.3.b Manifestări hepatice 186
5.3.c Manifestări renale 188
5.3.d Manifestări cardiace 189
5.3.e Manifestări neurologice 189
5.3.f Manifestări hematologice 190
6. Metode de investigare a reacţiilor alergice la medicamente 195
6.1 Teste in vivo 196
6.1.a Prick-testul 196
6.1.b Testarea intradermică 199
6.1.c Testari cutanate la medicamente 201
6.1.d Patch-testul 211
6.1.e Testul de provocare 214
6.2 Teste in vitro 216
6.2.a Teste radioimunologice 216
6.2.b Teste imunoenzimatice 219
6.2.c Testul de transformare limfocitară 220
6.2.d Determinarea de mediatori 223
6.2.e Testul de citotoxicitate leucocitară 224
6.2.f Determinarea complementului seric 224
6.2.g Citometria de flux 225
6.2.h Imunoblot 226
6.2.i Investigarea bazofilelor 226
6.2.j Modele animale 226
7. Diagnosticul reacţiilor alergice la medicamente 230
7.1 Istoric (anamneză) 231
7.2 Examenul clinic 234
7.3 Investigaţii biologice 235

Scanned with OKEN Scanner

7.4 Scoruri de imputabilitate clinică 238
8. Tratamentul reacţiilor alergice la medicamente 244
8.1 Oprirea administrării medicamentului inductor 245
8.2 Tratamentul reacţiilor anafilactice 245
8.3 Medicaţia alternativă 254
8.4 Desensibilizarea 255
8.4.a Aspecte generale 255
8.4.b Desensibilizarea la penicilină şi alte beta-lactamide 261
8.4.c Desensibilizarea la antibiotice non beta-lactamice 265
8.4.d Desensibilizarea la insulină 266
8.4.e Desensibilizarea la seruri heterologe 267
8.4.f Desensibilizarea la vaccinuri 267
8.5 Premedicaţia 269

Partea a IV-a. Reacţii alergice la diverse grupe de medicamente 273
1. Reacţii alergice la beta-lactamide 273
1.1 Reacţii alergice la penicilină 273
1.2 Reacţii alergice la cefalosporine 286
2. Reacţii alergice la antibiotice fără structură beta-lactamică 291
3. Sindromul de alergie la antibiotice multiple 294
4. Reacţii alergice la sulfamide 297
5. Reacţii alergice la antiinflamatoare nesteroide 304
5.1 Astmul indus de aspirină 305
5.2 Reacţii alergice la aspirină şi NSAID la indivizii normali 311
6. Reacţii alergice la anestezice 313
6.1 Anestezice locale 313
6.2 Anestezice generale 320
7. Reacţii alergice la insulină şi alţi agenţi farmacologici cu structură proteică 324
7.1 Insulina 325
7.2 Agenţi farmacologici cu structură proteică 328
8. Reacţii alergice la medicamentele anticonvulsivante 334
9. Reacţii alergice la citostatice 336
10. Reacţii alergice la inhibitorii de enzime de conversie 338
11. Reacţii alergice la săruri de aur 342
12. Reacţii alergice la heparină 343
13. Reacţii alergice la vitamine 346
14. Reacţii alergice la corticosteroizi 347
15. Reacţii alergice la dinitroclorbenzen (DNCB) 353
16. Reacţii alergice în cursul hemodializei iterative 354
17. Sindromul de hipersensibilitate la medicamente 356

Partea a V-a. Reacţii anafilactoide 363
1. Mecanisme generale 363
2. Substanţe de contrast iodate 364
3. Opiacee 368

Partea a VI-a. Reacţii alergice la medicamente la pacienţii HIV pozitivi 370

Partea a VII-a. Aspecte medico-legale ale reacţiilor alergice la medicamente 381
1. Aspecte generale 381
2. Sistemul juridic şi practica medicală 384
3. Reacţii alergice la medicamente şi culpa medicală 385

Scanned with OKEN Scanner

PREFAŢĂ

Administrarea medicamentelor reprezintă unul din punctele finale ale procesului terapeutic. Dar administrarea intensivă a numeroase generaţii de medicamente, timp de peste jumătate de secol a pus în faţa medicilor dar şi a pacienţilor noi probleme medicale cum ar fi apariţia efectelor adverse, a dependenţei, polipragmaziei sau a administrării nejustificate.

Principala problemă, dintre cele prezentate, rămâne apariţia unor efecte induse de medicamente, altele decât cele pentru care se administrează medicamentul, în cele mai multe cazuri efecte nedorite. Aceste efecte au fost denumite în limbajul medical uzual, dar şi nemedical, efecte sau reacţii adverse.

Importanţa acestor reacţii este dată atât de frecvenţa şi gravitatea lor, cât şi de problemele medico-legale pe care le generează. Din aceste motive, există o vastă literatură de specialitate, ca şi sisteme instituţionalizate pentru un anumit teritoriu, de monitorizare şi evaluare a acestor reacţii. Obligatoriu instrucţiunile de utilizare a oricărui medicament menţionează posibilitatea de apariţie a acestor reacţii ca şi forma clinică cea mai frecventă care poate să apară la administrarea unui anumit medicament.

Monitorizarea şi avertizarea asupra apariţiei reacţiei adverse la medicamente nu poate împiedica apariţia acestor reacţii. Astfel se poate spune că multe reacţii adverse la medicamente sunt cunoscute şi previzibile în general, dar pot fi imprevizibile ca apariţie şi desfăşurare pentru un anume pacient.

Reacţiile alergice la medicamente reprezintă un grup relativ bine conturat, cel puţin teoretic, al reacţiilor adverse la medicamente. Importanţa lor este dată atât de riscul vital pe care îl prezintă, cât şi pentru posibilitatea de a perturba, uneori în mod esenţial, o schemă terapeutică medicală.

În lucrarea prezentă ne-am propus să oferim o serie de date, noţiuni şi puncte de vedere despre reacţiile alergice la medicamente.

Am privit reacţiile alergice la medicamente, nu ca pe o enumerare, ci ca pe o adevărată entitate clinică la care am descris mecanisme patogene, manifestări clinice, metode de investigare, diagnostic, tratament, ca şi condiţiile de readministrare a unui medicament care a indus o reacţie alergică.

Chiar şi în prezentarea reacţiilor alergice ale diferitelor grupe de medicamente am accentuat mijloacele de diagnostic şi tratament ale reacţiilor induse de medicamentele respective şi mai puţin enumerarea formelor clinice sub care se manifestă aceste reacţii.

Privită în general, lucrarea noastră prezintă o serie de date şi noţiuni clasice din domeniul reacţiilor alergice la medicamente, dar şi puncte de vedere noi care

Scanned with OKEN Scanner

s-au schimbat radical în ultimii ani fiind susţinute de o experienţă clinică suficientă. Experienţa noastră clinică precum şi cea din domeniul alergiei la medicamente, a constituit unul dintre criteriile care au stat la baza selecţiei acestor date.

Atunci când am considerat că experienţa clinică acumulată nu este insuficientă pentru a susţine o anumită idee, am făcut precizarea cuvenită sau am prezentat studiile care au stat la baza concluziilor respective.

Am insistat asupra mijloacelor de investigaţie utilizate în cazul reacţiilor alergice la medicamente şi mai ales a limitelor pe care le prezintă acestea din punctul de vedere al indicaţiilor, executării şi interpretării rezultatelor obţinute. Relativitatea mijloacelor de investigaţie face ca aceste limite să fie extrem de importante marcând esenţial decizia terapeutică, mai ales când se pune problema readministrării unui medicament care a produs o reacţie alergică, respectiv în cazul în care există riscul de a declanşa reacţii alergice grave cu risc vital.

Sperăm ca informaţiile cuprinse în această lucrare să contribuie într-o măsură cât mai mare la stabilirea cât mai corect posibil, în avantajul pacientului, a raportului risc/beneficiu. De altfel, după cum se va putea observa, stabilirea unui raport corect risc/beneficiu va fi un adevărat fir director al acestei lucrări. Înţelegerea dictonului "primum non nocere" îl considerăm ca prim pas în stabilirea acestui raport pentru fiecare pacient.

Nu a fost în intenţia noastră să scriem o farmacologie sau o imunologie. A fost însă absolut necesar să introducem un capitol introductiv de imunologie în care să prezentăm câteva noţiuni de imunologie generală, dar şi noţiuni legate de mecanismele reacţiilor alergice la medicamente. A fost de asemenea foarte necesar să prezentăm câteva noţiuni legate de reacţiile adverse la medicamente, în general pentru a putea poziţiona şi diferenţia reacţiile alergice induse de medicamente faţă de celelalte reacţii adverse care fac parte din obiectul de studiu al farmacologiei.

Am încercat în această lucrare să evităm o enumerare sau o "contabilizare" a reacţiilor alergice la medicamente atât în general, cât şi la fiecare medicament sau grupă de medicamente în parte. Semnalarea şi enumerarea reacţiilor alergice la medicamente este realizată prin publicaţii speciale, sau mai larg prin intermediul instrucţiunilor de utilizare care însoţesc obligatoriu fiecare medicament.

Ne-am propus însă să utilizăm o viziune activă asupra reacţiilor alergice induse de medicamente, în special asupra terapiei acestora. Astfel dacă terapia imediată a reacţiilor alergice induse de medicamente este bine cunoscută şi nu oferă multe variante terapeutice, în schimb protocoalele de desensibilizare sau de administrare progresivă a medicamentelor oferă şansa unei intervenţii terapeutice la pacienţii care au prezentat la un moment dat reacţii alergice la medicamente. Este însă o şansă limitată, aplicată în condiţii de excepţie şi după stabilirea corectă a raportului risc/beneficiu, dar care este absolut necesar să fie cunoscută de către medic.

În final, fără a avea pretenţia unei tratări exhaustive a subiectului propus, sperăm să putem oferi o serie de informaţii şi de răspunsuri la întrebări legate de reacţiile alergice la medicamente tuturor medicilor indiferent de specialitate, care prescriu medicamente şi care la un moment dat ar putea fi confundaţi cu o reacţie alergică indusă de medicamentul pe care l-au prescris.

AUTORII

Bucureşti, octombrie, 2001

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

Partea I

NOŢIUNI DE IMUNOLOGIE GENERALĂ

1. APĂRARE ŞI IMUNITATE

Organismele vii, ca sisteme biologice complexe sunt permanent într-o strânsă interdependenţă cu mediul de viaţă, în sensul schimbului bidirecţional de informaţie, energie şi substanţă.

Totodată organismele vii suferă acţiunea unor foarte variaţi factori de mediu al căror rezultat asupra organismului poate fi încadrat în trei categorii de procese: distrucţie, adaptare sau lipsă de reacţie.

Tendinţa generală a unui sistem biologic este să îşi conserve structura şi funcţionalitatea în limitele unor parametri şi, în final, să se reproducă. Pentru a realiza această tendinţă organismele vii caută să reziste acţiunii perturbatoare a factorilor externi sau (şi) să se adapteze la acţiunea acestora menţinând sau căutând să îşi menţină funcţionalitatea şi pe cât posibil o structură compatibilă cu parametri funcţionali.

Încercând să reziste la acţiunea factorilor distructivi de orice natură organismele vii au dezvoltat numeroase sisteme de răspuns, în esenţă sisteme de apărare. Complexitatea acestor sisteme de răspuns/apărare a fost corelată cu evoluţia filogenetică a speciilor. Cele mai complexe sisteme de răspuns la acţiunea distructivă a factorilor externi sau interni care tind să perturbe până la distrucţie activitatea organismului se întâlnesc la vertebratele superioare şi la om. Desigur dintr-un anumit punct de vedere sistemele de apărare pot fi privite ca sisteme adaptative mai ales când factorii care acţionează asupra organismului au un caracter repetitiv.

Unul dintre factorii cu un mare potenţial distructiv asupra organismelor vii îl reprezintă, poate paradoxal (poate nu) organismele vii. Există o multitudine de organisme cum ar fi: virusurile, bacteriile, fungii, paraziţii pluricelulari al căror ciclu de viaţă depinde total sau parţial de organismul-gazdă. Consecinţele acestei activităţi pot fi perturbarea funcţionalităţii organismului-gazdă cu diverse grade sau distrugerea sa.

Organismul-gazdă şi-a dezvoltat numeroase mecanisme/sisteme de apărare care încearcă să limiteze sau să anihileze activitatea organismului invadator.

Capacitatea vertebratelor superioare de a se apăra împotriva unor germeni infecţioşi a fost denumită imunitate (lat. *imunos*-apărat) (1). Baza morfologică a imunităţii o reprezintă la om sistemul imun. Acest sistem cuprinde un ansamblu de celule circulante sau tisulare (rezidente sau nu), o serie de imunoglobuline (anticorpi), mediatori, şi alte tipuri de substanţe ca şi organele sursă ale acestor celule. Despre imunitate ca un mecanism de apărare antiinfecţios se poate vorbi

numai la vertebrate. Organismele inferioare, uni- sau pluricelulare au numeroase mecanisme de apărare antiinfecţioasă dar mult mai simple, celulare sau subcelulare fără însă să aibă caracteristicile imunităţii de la mamifere (exemplu: specificitatea, memoria imunologică). Rudimente ale imunităţii aşa cum este întâlnită la mamifere apar pe scara filogenetică la nevertebrate sau vertebratele inferioare. De exemplu la ciclostomieni care nu au organe limfoide, ci numai agregate de celule limfoide slab conturate, se poate realiza atât un răspuns imun celular cât şi umoral (structuri moleculare similare IgM) (2). S-a demonstrat totodată că limfocitele tuturor vertebratelor pot să recunoască antigenul prin receptori specifici pentru antigen, având deci un răspuns imun specific (2, 7).

Fără să îşi piardă sensul de capacitate de apărare împotriva agenţilor infecţioşi şi ai produşilor lor, baza noţiunii de imunitate s-a extins. Astfel, s-a putut diferenţia imunitatea nespecifică de imunitatea specifică. Imunitatea nespecifică cuprinde: bariere anatomice (tegumentul) sau fiziologice (temperatura, ph, acizi graşi, mucus şi cili), factori solubili cum ar fi cascada complementului, chemokine şi citokine, bariera endocitică şi fagocitică, bariera creată de răspunsul inflamator (3, 4).

Această ultimă barieră (de fapt răspunsul inflamator care prin modificările produse în ţesuturi blochează sau încearcă să blocheze şi să distrugă germenul într-un ţesut) are la bază o succesiune de evenimente cum ar fi: creşterea fluxului sanguin în zona de invazie, creşterea permeabilităţii capilare, creşterea afluxului de fagocite. Fagocitele aderă la endoteliul vascular prin intermediul moleculelor de adeziune, trec prin diapedeză din lumenul vasului în ţesut şi migrează spre locul de invazie unde are rolul de a fagocita agentul patogen. La locul de invazie apar o serie de substanţe cu rol de mediator, eliberate în cea mai mare parte de ţesutul alterat sau provin din substanţele enzimatice plasmatice ca şi producerea lor de către celulele seriei albe participante la răspunsul inflamator. Printre aceste substanţe se află proteinele de fază acută (proteina C reactivă fiind cea mai cunoscută). Dintre proteinele plasmatice cele mai importante găsite în focarul inflamator sunt: sistemul kininelor, sistemul complement, sistemul fibrinolitic (4, 5). Practic prin răspunsul inflamator se ridică o barieră în faţa germenilor invadatori pentru ca acţiunea lor să fie limitată şi ulterior anihilată; respectiv distrugerea germenilor şi a produselor care le generează.

În general, imunitatea nespecifică intră în acţiune imediat sau în scurt timp de la invazia germenului şi aşa cum este denumită, nu are specificitate de germen sau pentru o anumită substanţă chimică.

Imunitatea specifică reprezintă capacitatea organismului de apărare antiinfecţioasă bazată pe funcţionalitatea sistemului imun care este capabil să recunoască o substanţă străină organismului şi să elaboreze un răspuns specific şi diferenţiat în vederea eliminării sau distrugerii microorganismului sau substanţei agresoare (3). Este practic imunitatea bazată pe limfocitele T sau B cu formarea de celule efectoare şi anticorpi. Acest tip de imunitate se caracterizează prin specificitate, diversitate, memorie şi capacitatea de a distinge elementele agresoare (celule, proteine) de celulele şi proteinele proprii.

Specificitatea sistemului imun, de fapt a răspunsului elaborat de sistemul imun, rezultă în capacitatea acestuia de a distinge diferenţe deosebit de mici între substanţele care agresează organismul. Este suficientă substituirea unui singur aminoacid din structura unei proteine proprii organismului pentru ca aceasta să nu mai fie recunoscută. Sistemul imun poate recunoaşte o cantitate

Scanned with OKEN Scanner

imensă de molecule (de ordinul milioanelor) străine organismului împotriva cărora poate să elaboreze un răspuns imun. Odată recunoscute ca străine, ele sunt "memorizate" prin intermediul unor celule specializate de memorie, iar la următorul contact cu substanța respectivă răspunsul imun este mult mai prompt. În felul acesta, în cele mai multe cazuri capacitatea de răspuns a organismului față de un anume germen sau substanță poate fi prelungită în timp.

Capacitatea de a distinge structurile proprii de cele străine și de a elabora un răspuns imun dirijat numai împotriva structurilor străine reprezintă o caracteristică a sistemului imun la fel de importantă ca și celelalte (specificitate, diversitate și memorie) și are la bază un sistem complex de proteine situate pe celulele din organism aparținând sistemului imun.

Există o interdependență între imunitatea nespecifică și imunitatea specifică. Astfel sistemul fagocitic participă la activarea imunității specifice, iar o serie de factori solubili rezultați în cursul desfășurării răspunsului imun specific cresc activitatea celulelor fagocitare. De asemenea, în cursul inflamației o serie de mediatori favorizează atragerea celulelor în focarul inflamator și se poate spune că sistemul imun modulează intensitatea răspunsului inflamator (3).

Așa cum s-a observat, noțiunea de intensitate a cuprins inițial capacitatea de apărare a organismului împotriva agenților infecțioși și a produșilor lor. S-a adăugat ulterior și noțiunea de apărare împotriva agenților (agenți infecțioși, celule, proteine sau resturi proteice) care nu sunt recunoscute ca proprii organismului. De menționat că unele structuri proprii organismului (diverse celule sau proteine) pot într-un anumit moment să sufere transformări și să nu mai fie recunoscute de sistemul imun propriu declanșându-se un răspuns imun împotriva lor cu consecințe nefaste pentru întregul organism (8).

S-a observat totodată că răspunsul imun intervine și protejează (sau încearcă să protejeze) organismul de celulele transformate malign. Celulele transformate malign exprimă pe suprafața lor o serie de structuri (antigene tumorale) care pot declanșa un răspuns imun, cu țintă celula tumorală, încercându-se protejarea (apărarea) organismului de apariția unei tumori. De multe ori răspunsul imun antitumoral poate deveni ineficient datorită posibilității celulelor tumorale de a-și modula expresia de pe suprafața celulară a structurilor ce induc răspunsul imun. Acesta este unul dintre mecanismele prin care celulele tumorale încearcă și reușesc de multe ori să evite sau să scape de acțiunea distructivă a elementelor efectoare ale sistemului imun.

Sistemul imun asigură protecția organismului într-o largă varietate de situații variind de la protecția antiinfecțioasă până la cea antitumorală. Declanșarea răspunsului imun are loc în momentul în care sistemul imun recunoaște o serie de structuri numite antigene dispuse în structuri proteice sau în structura altor substanțe complexe sau pe suprafața unor celule. Natura acestor antigene este în cele mai multe cazuri polipeptidică. Este foarte important faptul că sistemul imun poate recunoaște un număr finit de antigene. Teoria selecției clonale, elaborată în 1950 de Burnett Macfarlane, valabilă și în prezent arată că limfocitele ca elemente structurale ale sistemului imun exprimă pe suprafața lor receptori pentru antigen. Fiecare limfocit exprimă pe suprafața lui un unic tip de receptor specific. Cuplarea unui limfocit cu receptor specific pentru antigen cu antigenul respectiv va duce la proliferarea acestui tip de limfocite (expansiune clonală) și va determina un răspuns specific al sistemului imun dirijat împotriva antigenului respectiv, fără să implice alte limfocite care au receptori pentru alte tipuri de anti-

Scanned with OKEN Scanner

gene. Teoria poartă numele de teorie a selecţiei clonale datorită ideii că antigenul selectează o anume clonă de limfocite care va dezvolta răspunsul imun. Deci practic organismul va recunoaşte prin sistemul imun numai acele antigene pentru care posedă o clonă de limfocite dotată cu receptor specific. Se consideră că numărul clonelor de limfocite, deci numărul de antigene care poate fi recunoscut de către sistemul imun este de ordinul milioanelor. Deşi acest număr este mare, posibilitatea de recunoaştere a antigenelor este finită (3, 6, 7).

Privit în ansamblu, sistemul imun al mamiferelor superioare şi al omului apare ca deosebit de important pentru supravieţuirea individului. Prin acest sistem complex de apărare dotat inclusiv cu elemente de memorie, organismul se protejează atât de agenţii externi, cât şi de structurile proprii care din diverse motive îşi schimbă structura antigenică. Absenţa sau disfuncţionalităţile majore ale sistemului imun sunt incompatibile cu viaţa. Privit în sens mai larg, sistemul imun distruge structurile alterate ale organismului care ar putea fi transmise descendenţilor, protejând astfel nu numai inividul, ci şi specia.

Bibliografie

1. MAXIMILIAN C., IOAN D.M.- Dicţionar enciclopedic de genetică, Edit. Ştiinţifică şi Enciclopedică, Bucureşti, 1984, 204-205.
2. MORARU I.- Imunologie, Edit. Medicală, Bucureşti, 1984, 2, 39-46.
3. BRUCE A., BRAY D., LEWIS J. et al , The immune system in molecular biology of the cell, Garland Publishing Inc., New York, London, Third edition, 1994, 23, 1195-1198.
4. KUBY J.- Immunology, W.H. Freeman and Co., USA, 1992, 1, 1-8.
5. HUSTON J.R.- The biology of the immune system, JAMA, 1997, 22, 1804-1818.
6. SHEARER W.T.- FLEISHER T.A., The immune system in allergy principles and practice, Ed. Middleton E., Edition 5-th, 1998, 1, 14.
7. ZARNEA G.- Tratat de microbiologie generală, Edit. Academiei, Bucureşti, 1990, 4, 25-40.
8. HUSTON D.P.- The Biology of the Immune System, JAMA, 1997, 278(2), 184-1814.

2. SELF/NONSELF

Pătrunderea în organism a unei celule sau molecule străine organismului duce la elaborarea unui răspuns imun, respectiv la formarea unor clone de limfocite T sau B efectoare care distrug celula sau molecula străină. Pentru ca să se declanşeze răspunsul imun şi celulele efectoare să distrugă ţinta fără să altereze structurile proprii este necesar ca sistemul imun să recunoască drept străină molecula sau celula invadatoare. Iniţial s-a considerat că se transmit la descendenţi numai genele ce codifică receptori pentru antigene străine şi nu pentru receptori pentru antigenele proprii. Sau sistemul imun ar fi determinat genetic să răspundă numai la antigene străine.

Experienţa clinică în bolile autoimune a evidenţiat însă faptul că sistemul imun poate să recunoască atât antigenele străine cât şi cele proprii, şi poate răspunde prin declanşarea răspunsului imun la ambele tipuri de antigene (străine şi proprii). În condiţii normale sistemul imun nu răspunde decât la anti-

Scanned with OKEN Scanner

gene străine, sistemul imun învățând în cursul dezvoltării fiecărui individ să nu răspundă la propriile sale antigene. Uriașa deosebire dintre moleculele și substanțele străine de organism care declanșează un răspuns imun când sunt introduse în organism și celulele și moleculele proprii organismului care nu declanșează un răspuns imun în condiții normale a făcut să apară în imunologie două noțiuni extrem de importante respectiv self și non-self (1).

Noțiunea de *self* (engl. = însuși, dar în imunologie în sensul de propriu) desemnează celulele și moleculele proprii organismului care, în condiții normale, nu generează un răspuns imun și care sunt recunoscute ca "proprii" de către sistemul imun. De menționat că noțiunea de totalitate a moleculelor și celulelor organismului nu se suprapune perfect pe noțiunea de self. Există teritorii din organism (cristalinul, anumite zone testiculare și câteva zone ale sistemului nervos central) care deși sunt proprii organismului, sistemul imun nu le recunoaște ca self și poate declanșa atunci când intră încontact cu ele un răspuns imun. Motivul pentru care aceste teritorii nu sunt recunoscute ca self de către sistemul imun nu este bine cunoscut (2).

Noțiunea de non-self desemnează celulele și moleculele care nu sunt proprii organismului nu fac parte din structura organismului și împotriva cărora sistemul imun declanșează un răspuns imun pentru a le distruge dacă au pătruns în organism. Așa cum am menționat, celulele și moleculele exterioare unui organism pot fi în număr nedefinit de mare, posibilitățile de recunoaștere a sistemului imun, deși mari sunt însă finite, limitate la numărul de clone de celule T care conțin un singur receptor pentru antigen. Până în prezent, această teorie este acceptată nedemonstrându-se posibilitatea ca o clonă de limfocite dotată cu un singur receptor pentru antigen să își dezvolte și alți receptori pentru alte tipuri de antigene.

Discriminarea self - non-self funcționează foarte bine în condiții normale. În cazul în care sistemul nu mai recunoaște celulele și moleculele non-self, organismul este lipsit de apărare împotriva acestor agenți fapt care poate duce la distrugerea organismului. În caz că sistemul imun reacționează la antigenele proprii (celule și proteine) se ajunge la perturbări grave ale funcționalității mai multor organe și aparate. O serie de structuri proprii ale organismului pot fi recunoscute ca străine în mod fiziologic. Este cazul cu o serie de celule din diverse organe și aparate care sunt eliminate prin acest mod. Nu se cunoaște foarte bine amploarea acestui fenomen, dar este cunoscut faptul că este un anume grad de autoimunitate întâlnită la naștere, evidențiată prin probe biologice. Transformarea malignă a celulelor unui organism duce în primă fază la elaborarea unui răspuns imun antitumoral, dar acest răspuns este ineficient, permițând în multe cazuri dezvoltarea tumorală a celulelor respective (3, 4). Ineficiența sistemului imun este dată și de posibilitățile multiple ale celulelor tumorale de a "scăpa" de sub acțiunea sistemului imun. Unul dintre acestea ar fi modularea expresiei antigenelor pe suprafața celulei tumorale.

Privind prin prisma noțiunilor de self și non-self activitatea sistemului imun pare să fie în principal de protecție a selfului sau a ceea ce recunoaște sistemul imun ca self.

Toleranţa. Așa cum s-a putut observa, noțiunile de self și non-self au o oarecare dinamică, în sensul că o serie de antigene inițial self sunt recunoscute ca non-self și se declanșează un răspuns imun împotriva lor cu scopul de a le distruge.

Scanned with OKEN Scanner

Există și situația inversă, în care o serie de antigene non-self nu mai sunt recunoscute ca atare și nu se declanșează împotriva lor răspunsul imun chiar dacă sunt dăunătoare organismului respectiv. Acest fenomen a primit numele de toleranță. În esență, toleranța reprezintă incapacitatea organismului de a elabora un răspuns imun împotriva unor antigene non-self (1). În mod normal, aceste antigene ar fi dus la elaborarea unui răspuns imun adecvat prin recunoașterea acestor antigene ca non-self.

S-au putut diferenția mai multe tipuri de toleranță: toleranța naturală și cea indusă sau dobândită. Toleranța naturală reflectă incapacitatea organismului de a elabora un răspuns imun față de propriile antigene deși acestea duc la elaborarea unui răspuns imun dacă intră în contact cu sistemul imun al altui individ de aceeași specie.

Se consideră că (teorie elaborată de Burnett) sistemul imun normal "învață" să nu reacționeze la antigenele proprii, în perioada fetală, când organismul nu poate elabora încă un răspuns imun. Baza acestei teorii o constituie o serie de experimente care constau în injectarea de substanțe în circulația fetală. Aceste antigene vor fi tolerate, deci nu se va elabora un răspuns imun când vin în contact cu sistemul imun adult al organismului respectiv.

Toleranța dobândită se definește ca incapacitatea organimului de a elabora un răspuns imun față de un antigen. Dacă toleranța naturală se referă în special la antigenele self, toleranța dobândită se referă la antigenele non-self. Antigenul care poate induce toleranța (de fapt un non răspuns in partea sistemului imun) se numește tolerogen. Termenul este oarecum opus termenului de imunogen care desemnează tocmai capacitatea de a induce un răspuns imun prin stimularea sistemului imun. Toleranța dobândită diferă în mod substanțial de toleranța naturală. Astfel, dacă toleranța față de un antigen (administrat în perioada fetală) se obține experimental la șoareci relativ ușor, toleranța dobândită se obține foarte greu fiind nevoie de o terapie imunosupresoare administrată în prealabil.

Mai mult, inducerea unei toleranțe naturale la șoareci neonatali se realizează cu o concentrație dintr-un antigen proteic, de o sută de ori mai mică decât la șoarecii adulți. Se pare că este foarte corectă ipoteza că limfocitele imature învață mai ușor toleranța decât limfocitele mature (2).

Toleranța naturală este stabilă pe toată viața inividului pe când toleranța dobândită odată instalată este variabilă în timp.

Există o serie de factori care pot influența instalarea toleranței dobândite la indivizii adulți. S-a dovedit experimental că modul de administrare a alergenului, dozajul, ca și structura antigenului au o mare importanță în instaurarea toleranței imunologice.

Astfel administrarea intravenoasă a antigenelor are mai mari șanse de a induce toleranța decât alte căi. Antigenele cu o structură mai apropiată de cea a gazdei generează toleranța mai ușor. Totodată cu cât antigenul are o structură mai complexă cu atât toleranța față de el se instalează mai greu. Există o corelație, dar neliniară, între dozajul antigenului și inducerea stării de toleranță. Experimentele de administrare la șoarecele adult a unor antigene în concentrații cunoscute crescătoare, și de măsurare a răspunsului în anticorpi au arătat că dozele cu concentrații foarte scăzute și cele cu concentrații foarte înalte au capacitatea cea mai mare de a induce toleranța. Pentru a induce o toleranță mai rapidă și mai durabilă în condiții de securitate pentru gazdă este preferabilă administrarea în doze mici și repetate decât doza unică drept sumă a dozelor mici.

Scanned with OKEN Scanner

Acest principiu este aplicat în cazul hiposensibilizării specifice unde administrarea în doze repetate în concentraţii joase dintr-un alergen induce o stare de toleranţă la alergenul respectiv.

Toleranţa poate fi indusă experimental atât faţă de răspunsul imun celular (limfocite T), cât şi faţă de răspunsul imun umoral (limfocite B), dar distincţia dintre cele două tipuri de toleranţă este foarte greu de făcut din punctul de vedere al mecanismelor de inducere întrucât activarea sau inactivarea limfocitelor B este în mare măsură dependentă de limfocitele T helper.

În general, se consideră că toleranţa are la bază două mecanisme: scăderea/absenţa clonelor de limfocite T şi B sau anergia (lipsa de răspuns) a acestor clone. În prima ipoteză se consideră că mai multe clone de limfocite imature sunt distruse în cursul maturării limfocitelor T şi B. În a doua ipoteză limfocitele mature care se găsesc în organele limfoide periferice devin funcţional inactive, posibil prin interacţiunea cu antigenul în absenţa unor cosemnale necesare unui răspuns imun (2, 3). Contactul limfocitelor T şi B imature cu antigenele self induce fie moartea celulelor T şi B fie (incapacitatea) anergia acestor celule de a iniţia un răspuns imun.

O categorie de limfocite T respectiv limfocitele T supresoare implicate în supresia specifică a răspunsului imun par a fi implicate şi în inducerea toleranţei.

Astfel, limfocitele T supresoare extrase de la un animal la care s-a indus experimental toleranţa la un antigen, puse în contact cu limfocitele T şi B de la un alt animal, inhibă răspunsul imun al acestora la antigenul respectiv. Acest tip de experiment ca şi altele aşa-numite de transmitere a supresiei sistemului imun de la un animal la altul prin transferul limfocitelor T citotoxice, arată implicarea acestor celule în supresia sistemului imun ca mijloc de reglare a răspunsului imun. Totuşi implicarea acestor celule în inducerea toleranţei pare a fi o activitate colaterală a acestora.

Privită în ansamblu, noţiunea de toleranţă poate fi încadrată mai mult în capacitatea de adaptare a organismului decât în capacitatea de apărare. Astfel, răspunsul imun poate fi atât combativ, cât şi adaptativ.

Bibliografie

1 .ROITT IVAN, Essential Immunology, Ed. Blackwell Scientific Publication, Eighth Edition, London, Edinburgh, 1994, 1, 3-5, 61-77.
2.SHEARER W.T., FLEISHER T.A., The immune system, In: Allergy Principles and Practice, Eds. Middleton E., Ellis E.F., Adkinson N.F., Ed. Mosby Co., St. Louis, Toronto, 1998 (1), 1-14.
3. KUBY JANIS, Immunology, Ed. W.H. Freeman and Co., New York, 1992, 1, 2-8.
4. MORARU I., Imunologie, Edit. Medicală, Bucureşti, 1984, 2, 39-50.

3. COMPLEXUL MAJOR DE HISTOCOMPATIBILITATE

Cunoştinţele acumulate între anii 1940 şi 1950 legate de transplantul de piele şi de rinichi (P.B. Medavar) au permis stabilirea faptului că nu se poate transfera o porţiune de ţesut de la un individ la altul chiar dacă sunt de aceeaşi specie sau rude apropiate.

Scanned with OKEN Scanner

Acest fapt devine posibil în două condiții: în caz că porțiunea de țesut, cel mai frecvent pielea este transferată la același individ, dar de la un segment corporal la altul, sau în cazul gemenilor univitelini. În alte cazuri, țesutul străin este eliminat (distrus) prin dezvoltarea unui răspuns imun dirijat împotriva acestui țesut "străin" gazdei.

S-a observat că există grade ale răspunsului imun al gazdei contra țesutului transplantat în funcție de natura acestui țesut. Astfel autografele (țesut transplantat pe același individ) sau izografele (țesut transplantat între doi indivizi identici genetic cum ar fi gemenii homozigoți sau șoarecii inbred) răspunsul imun este minim și, de obicei, aceste grefe nu sunt respinse. În cazul alografelor (între indivizii aceleiași specii dar diferiți genetic) sau a xenografelor (grefe între indivizi de specii diferite) acestea sunt respinse printr-un răspuns imun deosebit de puternic. Răspunsul imun în acest caz este un răspuns imun celular în care sunt implicate în special limfocitele T citotoxice (1).

Concluzia generală este că trebuie să existe o histocompatibilitate între țesutul transplantat (grefă) și țesuturile gazdei. Practic sistemul imun recunoaște diferența între grefă (țesutul non-self) și țesuturile proprii (self) chiar dacă indivizii sunt din aceeași specie și rude apropiate și generează un răspuns imun. Baza acestei recunoașteri o constituie o multitudine de molecule de pe suprafața tuturor celulelor organismului care sunt proprii pentru un singur organism și sunt recunoscute ca proprii (self) de către sistemul imun al organismului respectiv. Aceste molecule de pe suprafața tuturor celulelor organismului împotriva cărora se poate declanșa un răspuns imun atunci când nu sunt recunoscute ca self au fost numite antigene de histocompatibilitate. Atunci când este transplantat un țesut (alografa), gazda va declanșa un răspuns imun dirijat împotriva acestor antigene. Genele care codifică aceste proteine au fost denumite gene de histocompatibilitate. Întregul ansamblu de gene care codifică aceste proteine de suprafață împotriva cărora se declanșează un răspuns imun atunci când sunt transplantate la un alt individ a fost numit sistem major de histocompatibilitate (MHC- *Major Histocompatibility Complex*). Uzual se acceptă că și moleculele codificate de aceste gene să fie incluse în această noțiune. Aceste molecule sunt situate pe suprafața tuturor celulelor vertebratelor superioare ceea ce permite fiecărui inivid să aibă o structură bine individualizată (excepția o constituie gemenii univitelini sau animalele inbred). Fiecare individ se caracterizează printr-o "constelație" proprie a acestor antigene. Inițial, aceste antigene au fost demonstrate la șoarece numindu-se antigene H-2 (*histocompatibility-2 antigens*). La om s-au descoperit inițial pe leucocite numindu-se HLA (*human leucocyte associated antigens*).

Este interesant faptul că numeroase clone de limfocite T sunt capabile să recunoască ca străine o multitudine de antigene de histocompatibilitate atunci când sunt introduse într-un organism generând un răspuns imun foarte puternic în timp ce mult mai puține clone de limfocite T recunosc antigene virale tipice, iar răspunsul imun față de acestea nu este foarte puternic. Este ca și cum celulele unui individ, introduse într-un altul de aceeași specie sunt mai periculoase pentru gazdă decât o infecție virală (2) .

Este foarte important faptul că limfocitele T răspund la antigenele de histocompatibilitate străine organismului atunci când sunt introduse în organism la fel ca față de propriile molecule care - din diferite cauze - devin străine organismului.

Scanned with OKEN Scanner

Ca structură generală, moleculele (antigenele) de histocompatibilitate sunt heteromeri transmembranali cu capătul COOH intracelular şi domeniul amino terminal extracelular şi care domeniu leagă antigenul pentru a-l prezenta limfocitelor T. S-au identificat până în prezent două clase de molecule MHC. Prima clasă (moleculele antigenelor de clasa I a MHC) sunt constituite din două lanţuri polipeptidice, unul specific de 350 de aminoacizi A; B; C; la care se întâlnesc numeroase variante alelice şi un lanţ polipeptidic numit beta-2 microglobulină, nespecific codificat de o genă care nu face parte din MHC, lanţ ce nu se găseşte ancorat pe membrana celulară. Notaţia locusurilor în această clasă este: HLA-A; HLA-B; HLA-C. Fiecare genă MHC codifică un singur lanţ transmembranal. Acest lanţ polipeptidic transmembranal prezintă trei porţiuni. O porţiune intracitoplasmatică, un segment transmembranal şi o porţiune extramembranală. Porţiunea extramembranală este compusă din trei domenii (alfa1, alfa2, alfa3). Domeniile alfa1 şi alfa2 sunt în aşa fel pliate încât formează în spaţiu o zonă ca o "platformă" care lasă în mijloc deschisă o "scobitură" porţiune în care se dispun (se leagă) antigenele. Sub această platformă se situează al treilea domeniu (alfa3) legat necovalent de beta2 microglobulină (Fig. 1); (3, 4, 5). Acest domeniu are o structură asemănătoare unui domeniu imunoglobulinic şi are o compoziţie constantă. Domeniile alfa1 şi alfa2 au o compoziţie extrem de variabilă, ca urmare a variabilităţii alelice a genelor MHC de clasa I care codifică aceste antigene. Se consideră că faţa internă a scobiturii dintre domeniile alfa1 şi alfa 2 este afectată de această variabilitate (6).

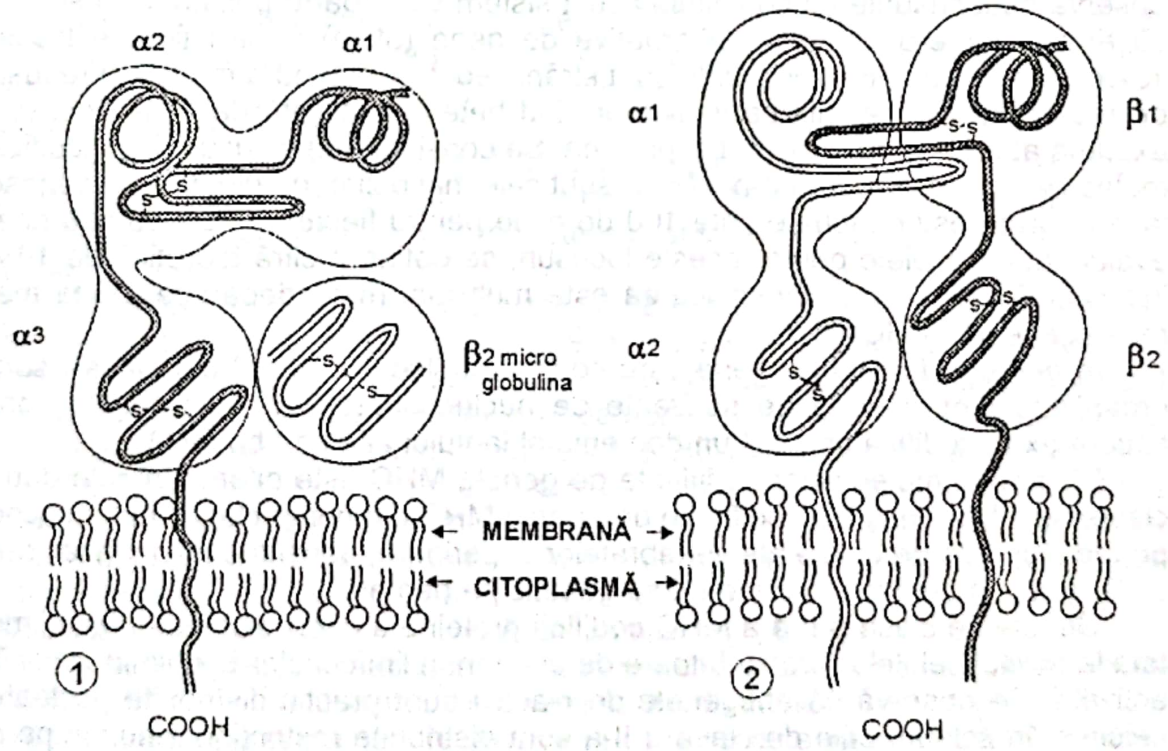


Fig. 1. - Structura moleculară a MHC (Kuby J., 1992). **1**-Moleculele din clasa I MHC. **2**-Moleculele din clasa a II-a MHC.

Moleculele antigenelor din clasa a-II-a sunt formate din două lanţuri polipeptidice cu segment intracelular, transmembranal şi un segment N-terminal situat

la suprafața celulei. Greutatea moleculară a acestor lanțuri este de 34 000 D și respectiv 28 000 D și sunt legate între ele prin legături necovalente (5). Notate cu alfa și beta lanțurile conțin la capătul N terminal două domenii (alfa1, alfa2 și beta1, beta2). Fără să se cunoască cu exactitate orientarea spațială a acestor molecule se consideră că cele două domenii alfa1 și beta1 sunt asociate și formează "platforma" pe care sunt plasate structuri cilindrice alfa helicale fiecare aparținând unui lanț lăsând între ele un spațiu asemănător "scobiturii" care există la moleculele antigenelor din clasa I. Deoarece domeniile care formează scobitura (fanta) nu aparțin aceluiași lanț, întreaga structură este mai flexibilă, scobitura putând să se închidă sau să se deschidă mai ușor (4, 7).

Genele care codifică aceste proteine sunt în număr de 40-50 și sunt localizate pe cromozomul 6 la om și 17 la șoarece. Aceste gene sunt grupate în două regiuni: o regiune care codifică moleculele din clasa I și una care codifică moleculele de clasa a II-a. Între aceste două regiuni se găsește un segment de ADN cu gene ce codifică o serie de produși asociați proceselor imune. De exemplu, aceste gene codifică citokine (TNF), fracțiuni de complement seric (C4, C2), proteine de șoc termic. O serie de autori consideră că aceste gene ar reprezenta o a treia clasă de gene MHC numite gene/proteine de histocompatibilitate de clasa a III-a (1). Notația locusurilor corespunzătoare clasei I de molecule este HLA-A, HLA-B, HLA-C, pentru clasa a II-a regiunile din HLA care codifică aceste molecule au fost notate DR, DP, DQ (7).

Urmărindu-se haplotipul sistemului major de histocompatibilitate s-a putut observa că locusurile ce constituie acest sistem sunt foarte polimorfe în sensul că există numeroase forme alternative de gene (alele) pentru fiecare locus. Totodată în cazul MHC locusurile sunt strâns legate existând o frecvență redusă de recombinare. Majoritatea indivizilor fiind heterozigoți față de multe locusuri exprimă atât alele materne cât și paterne. Se consideră că locusurile ce codifică moleculele din clasa I și a II-a a MHC sunt cele mai polimorfe din câte se cunosc la vertebrate estimându-se câte 100 de alele pentru fiecare locus. La șoarece, evaluându-se alelele pentru aceste locusuri, se obține o cifră teoretică de 10^{12} indivizi diferiți. La om, diversificarea este mult mai mare deoarece există mai multe gene ale MHC.

În general, familia de gene care codifică moleculele MHC din clasa I sunt organizate dintr-o serie de secvențe de nucleotide (exoni și introni) în care fiecare exon codifică separat un domeniu al lanțului alfa sau beta (1).

Distribuția moleculelor codificate de genele MHC este diferită la cele două clase. Astfel, moleculele codificate de genele MHC din prima clasă sunt dispuse pe toate tipurile de celule ale vertebratelor superioare, densitatea fiind însă variabilă. Antigenele acestei clase nu se găsesc pe hematii.

Genele de clasa a II-a a MHC codifică proteine a căror distribuție este limitată la nivelul celulelor prezentatoare de antigen, a limfocitelor B și limfocitelor T activate. Se observă că antigenele de clasa I sunt practic distribuite pe toate celulele, în schimb cele de clasa a II-a sunt distribuite restricționat numai pe o serie de celule strict specializate. Răspândirea moleculelor de clasa I pe toate celulele nucleate ale organismului facilitează acțiunea limfocitelor T citotoxice care trebuie să aibă acces la toate celulele organismului atunci când este necesar (infecție virală sau microbiană) (2).

Principala funcție a antigenelor de histocompatibilitate o constituie prelucrarea și prezentarea fragmentelor polipeptidice sau poli (oligo)zaharidice care

Scanned with OKEN Scanner

au potenţial antigenic. Recunoaşterea antigenelor de către limfocitele T se face numai când aceste antigene se găsesc în scobitura (fanta) delimitată de domeniile alfa1 şi alfa2 ale porţiunii extracelulare a lanţurilor moleculelor MHC.

Astfel moleculele din clasa I primesc în momentul asamblării lor în reticulul endoplasmic, în această fantă (situs), peptide care rezultă din degradarea intracelulară (antigene endocelulare) şi antigene virale. Fiecare tip de moleculă MHC (A,B,C) are capacitatea să lege un singur tip de peptide. Dar există numeroase molecule MHC, chiar pe aceeaşi celulă ceea ce face ca un peptid "refuzat" de o moleculă MHC să fie acceptat de o alta. Complexul format din molecula MHC de clasa I şi antigenul peptidic reacţionează cu receptorul pentru antigen (TCR) de pe celula CD8+. Se iniţiază astfel semnalul de transducţie, activarea limfocitului T citotoxic şi distrugerea celulei ţintă, respectiv celula care a exprimat acest antigen. În condiţii normale, acest complex antigen/moleculă MHC se formează însă antigenul rămâne legat (sechestrat) în molecula MHC care nu îşi desface domeniile alfa1 şi alfa2 şi nu formează fanta, astfel încât limfocitul T nu mai recunoaşte aceste peptide ca antigene şi nu declanşează acţiunea lor citotoxică (1, 9).

Moleculele de clasa a II-a a MHC prezente pe celulele purtătoare de antigen leagă în fanta dintre domeniile alfa1 şi beta1 ale celor două lanţuri extracelulare din care sunt formate antigene exogene, non-self (agenţi infecţioşi etc.) Celulele prezentatoare de antigen: macrofage, celulele dendritice, limfocite B, celulele Kupffer, astrocite, Langherhans din piele, endocitează antigenul îl procesează şi apoi formează complexul antigen/moleculă MHC de clasa a II-a care este recunoscut de receptorul pentru antigen (TCR) al celulelor CD4+ (atât Th1, cât şi Th2). Există şi celule care pot expune tranzitoriu moleculele MHC (2). Odată recunoscut antigenul prin receptorul pentru antigen se declanşează semnalul ce duce la activarea celulei CD4+.

Privită în ansamblu se observă că recunoaşterea antigenelor se face numai în condiţiile formării complexului antigen/molecule MHC. Practic, sistemul MHC limitează (restricţionează) recunoaşterea antigenelor şi declanşarea unui răspuns imun.

Expunerea moleculelor MHC pare să fie reglată de sisteme complexe însă mai puţin cunoscute. Se cunosc câteva situaţii care pot duce la creşterea exprimării moleculelor MHC. Astfel, se cunoaşte că moleculele MHC nu pot fi detectate pe limfocitele pro B, dar sunt detectate pe limfocitele B adulte. Macrofagele activate exprimă mai multe molecule MHC decât macrofagele neactivate.

Există o serie de citokine care cresc exprimarea moleculelor MHC. Astfel interferonul (alfa, beta, gamma) şi TNF cresc expresia acestor molecule. Interferonul alfa şi beta cresc în special expresia moleculelor de clasa I, iar interferonul gamma pe cele de clasa a II-a. Interleukina 4 creşte expresia moleculelor de clasa a II-a, dar numai la nivelul limfocitelor B (7, 8).

O serie de boli sunt asociate cu creşterea sau descreşterea exprimării moleculelor MHC. Cel mai cunoscut exemplu îl constituie tumorile maligne care exprimă foarte puţin antigenele de clasa I ceea ce face ca limfocitele T citotoxice să nu recunoască aceste antigene şi să nu distrugă celulele tumorale. Acest procedeu de ascundere (blocare) a antigenelor de clasa I de pe celulele tumorale constituie unul dintre procedeele de "scăpare" a acestor celule de acţiunea limfocitelor T citotoxice.

Urmărindu-se moleculele sistemului MHC s-a observat că există o asociere între o serie de boli şi frecvenţa cu care apar anumite alele ale MHC. Cele mai

Scanned with OKEN Scanner

concludente date par să fie în cazul bolilor autoimune unde se întâlneşte o adevărată alterare a selfului. De exemplu, în lupusul eritematos sistemic se întâlnesc frecvent antigene HLA de tipul DR2 şi DR3 sau în artrita reumatoidă antigenul B27. În cancer, antigenul HLA-A2 şi HLA-B12 indică o evoluţie mai bună cu o rată de supravieţuire mai mare în leucemia limfatică acută.

Explicaţia ar consta în faptul că diferitele alele ale MHC răspund în mod particular la funcţiile cu care au fost investite respectiv fiecare alelă, desigur păstrând anumite limite prezintă antigenul într-un mod particular ceea ce ar duce la anumite variaţii ale răspunsului imun (exemplu antigenul HLA-B5 şi capacitatea de răspuns la antigenele streptococice). În cazul bolilor autoimune o anume alelă poate duce mai uşor la deblocarea sau prezentarea neadecvată a unor antigene self declanşând fenomenul de autoimunitate (1, 9).

Privit în ansamblu, MHC are o importanţă deosebită în desfăşurarea răspunsului imun. În absenţa acestui sistem, practic, răspunsul imun fie că nu ar avea loc, fie că s-ar desfăşura haotic. MHC face posibilă desfăşurarea raspunsului imun de la recunoaşterea antigenului (self sau non-self) în acelaşi timp individualizează răspunsul imun prin structura extrem de variabilă, a antigenelor de histocompatibilitate, teoretic unică pentru fiecare individ.

Bibliografie

1. KUBY JANIS - Immunology, W.H. Freeman and Co., New York, 1992, 9, 187-211.
2. GERMAIN R.H. - MHC dependent antigen processing and peptide presentation. providing ligans for T lymphocyte activation, Cell, 1994, 76, 287-292.
3. BJORKMAN D.J. - PARHAM P., Structure, function and diversity of class I major histocompatibility complex molecule, Ann. Rev. Biochem., 1990, 99, 253-259.
4. ACCOLLA R.S., AUFFRAY C., SINGER S. et al - The molecular biology of MMC genes, Immunol. Today, 1991, 12, 97-104.
5. VOICULESCU C. - Noţiuni de imunologie şi imunopatologie, Edit. Academiei Române, Bucureşti, 1999, 8, 151-165.
6. POPESCU L.M., BANCU A., URSACIUC C., CIALÂCU V. - Imunologie medicală, Edit. Universitară Carol Davila, Bucureşti, 1988, 8, 106-117.
7. KAPPES D., STROMINGER I. - Human class II major histocompatibility complex genes and proteins, Ann. Rev. Biochem., 1991, 57-65.
8. ALBERT B., BRAY D., LEWIS J. et al - Molecular biology of the cell, The immune system, Garland Publ. Inc., New York, London, Third edition, 1994, 23, 1229-1235.
9. ROITT IVAN - Essential in Immunology, Ninth Edition, Blackwell Science, Ed. Of Osney Mead USA, 1997, 4, 64-80.

4. ANTIGENE

Odată cu apariţia teoriilor selective, între anii 1930 şi 1940 s-a căutat să se contureze şi să se definească noţiunea de antigen.

Conform acestor teorii, antigenul ca moleculă străină introdusă în organism determină apariţia unor anticorpi specifici. Totodată un antigen cu o anume structură serveşte ca model pentru anticorpii care îl vor "acoperi", respectiv cu care va reacţiona. Altfel spus, anticorpii vor avea o configuraţie complementară anti-

Scanned with OKEN Scanner

genului, sau antigenul "instruieşte" organismul să formeze un anumit tip de anticorpi.

După anul 1950 odată cu apariţia teoriei selecţiei clonale (se consideră conform acestei teorii că fiecare limfocit exprimă pe suprafaţa sa receptori specifici pentru un anumit tip de antigen). Cuplarea antigenului cu receptorul specific de pe limfocitul T duce la activarea limfocitului T şi la proliferarea selectivă a unei singure clone de limfocite respectiv clona de limfocite T purtătoare de receptor specific pentru antigenul pătruns în organism (1).

Din aceste motive, noţiunea de antigen a desemnat conform primei teorii o moleculă (substanţă sau agent infecţios) non-self, capabilă atunci când este introdusă în organism să se cupleze cu aceştia.

Odată cu apariţia celei de a doua teorii apare noţiunea de imunogen care desemnează o moleculă (substanţă sau germen infecţios) capabilă să inducă un răspuns imun specific (celular sau umoral).

S-au privit din punct de vedere general imunogenicitatea reprezentată de capacitatea unei substanţe de a induce un răspuns imun specific atunci când este introdusă într-un organism normal. Antigenicitatea reprezintă capacitatea unei substanţe de a reacţiona cu anticorpi sau cu alte molecule cu rol de receptor ale sistemului imun.

În limbajul medical uzual, aceste două noţiuni se suprapun: antigenul interacţionând şi cu anticorpii şi cu receptorii specifici de pe anumite celule ale sistemului imun.

Există însă antigene care nu sunt neapărat imunogene (respectiv să declanşeze un răspuns imun specific) însă, substanţe imunogene care să nu reacţioneze (eventual in vitro) cu anticorpii specifici (a căror sinteză au indus-o) sunt greu de imaginat. Deci oricum, forţând definiţia, antigenul reacţionează cu anticorpii sau receptorii specifici ai sistemului imun declanşând sau nu un răspuns imun specific în timp ce imunogenul reacţionează cu elementele sistemului imun, anticorpi şi receptori specifici şi declanşează un răspuns imun. În primul caz, accentul definiţiei cade pe capacitatea de a induce răspunsul imun.

Ceea ce este important este faptul că antigenul (sau generatorul de antigen) atunci când induce un răspuns imun este şi generator / inductor, dar şi ţintă pentru sistemul imun (2).

Legat de aceste două noţiuni, datele acumulate din domeniul imunologiei experimentale au impus şi noţiunea de tolerogenicitate care desemnează capacitatea de a induce un non-răspuns atât umoral, cât şi celular. Instalarea toleranţei are la bază un proces activ imunologic şi nu o simplă lipsă de răspuns la un anumit antigen (3).

Condiţii de antigenicitate. Observaţiile clinice şi experimentale au arătat că inducerea unui răspuns de către un alergen/sau imunogen depinde de o serie de caractere ale antigenelor cum ar fi: caracterul non-self, mărimea moleculei, compoziţia chimică, capacitatea de degradare, natura şi numărul epitopilor, dar şi de caracteristicile biologice ale gazdelor sau de prezenţa sau absenţa adjuvanţilor (3).

Caracterul non-self. S-a observat că gradul de imunogenicitate a unui alergen atunci când este introdus în organism depinde de caracterul de non- self al acestui alergen. În general, cu cât sunt mai îndepărtate genetic, cu atât răspunsul imun va fi mai puternic dacă antigenele (molecule/celule) unui individ vor intra în contact cu sistemul imun al altui inivid din alte specii. Există însă excepţii cum

Scanned with OKEN Scanner

ar fi citocromul c care și-a conservat filogenetic structura și are o imunogenicitate slabă atunci când este introdus de la o specie la alta.

Mărimea şi forma moleculei. Există o corelație certă între dimensiunile moleculei și caracterul de alergen sau imunogen al acesteia. Astfel, o greutate moleculară cuprinsă între 10.000 și 40.000 daltoni are o imunogenicitate moderată, iar molecule cu greutate moleculară cuprinsă între 40.000 și 100.000 D sunt foarte puternic imunogene. Proteinele cu o greutate sub 10.000 D au o imunogenicitate neglijabilă (4). În general cele mai imunogene molecule se găsesc în jurul greutății moleculare de 100.000 D.

Compoziţia chimică. Studiul polimerilor sintetici a arătat că numeroase molecule din această grupă deși au o greutate moleculară optimă și sunt non-self nu sunt puternic imunogene. Dacă la aceste molecule se adaugă tirozină sau fenilalanină, molecule ce nu influențează semnificativ greutatea lor moleculară efectul imunogen este apreciabil. Studiile făcute cu antigene artificiale la care se adaugă diferite grupări în pozițiile orto, meta sau para, au arătat o imunogenicitate diferită în funcție de una dintre cele trei poziții. De asemenea în cazul antigenelor proteice, structurile primară, secundară, terțiară și cuaternară ale acestor proteine pot influența imunogenicitatea.

Capacitatea de degradare. Un antigen pentru a fi prezentat limfocitelor T trebuie procesat de către celulele prezentatoare de antigen în asociere cu moleculele MHC, respectiv introdus în fanta dintre domeniile alfa1 și beta1 ale celor două lanțuri. Antigenele care nu pot fi degradate la nivelul celulelor prezentatoare de antigen sunt slab imunogene. De asemenea, în sens larg, moleculele insolubile au capacități imunogene mai mari decât moleculele solubile deoarece sunt mult mai rapid fagocitate și procesate pentru a fi prezentate.

Natura şi numărul epitopilor. Așa cum s-a menționat, molecula de antigen este o moleculă mare. Anticorpii dirijați împotriva moleculei de antigen nu se combină (recunosc, sau interacționează) cu molecula ca atare, ci cu anumite părți din suprafața acestei molecule. Aceste mici suprafețe din molecula de antigen care reacționează cu anticorpii au fost denumite epitopi, sau determinanți antigenici. În esență epitopii sunt părțile imunologic active ale antigenelor ce se prind specific de receptorii membranali ai limfocitelor sau de anticorpi. Structura acestor epitopi este foarte diversă. Dacă antigenele sunt proteine, structura epitopilor cuprinde modificări și diferențieri atât la nivelul structurii primare și secundare cât și terțiare și cuaternare. Epitopii formați numai dintr-un lanț de aminoacizi sau monozaharide se numesc secvențiali. Când sunt formați din mai multe lanțuri polipeptidice (structură secundară sau terțiară) se numesc epitopi conformaționali. Este interesant faptul că un singur determinant antigenic poate fi recunoscut în principal de un anticorp dar poate fi parțial recunoscut (cu diferite grade de afinitate) de mai mulți anticorpi. De asemenea, nu toți determinanții antigenici au un potențial identic în sensul că unii epitopi (determinanți antigenici) se combină mai rapid cu anticorpii, inducând un răspuns imun relativ gradual.

Un antigen are pe suprafața sa cel puțin un determinant antigenic, dar marea majoritate a antigenelor au mai mulți epitopi. Numărul de epitopi desemnează valența antigenului. Un antigen cu mai mulți determinanți antigenici va induce sinteza unui număr de anticorpi cel puțin egal cu numărul acestor determinanți fiecare anticorp specific pentru un anume determinant.

Există o diferență semnificativă privind recunoașterea antigenului între epitopii (determinanții antigenici) recunoscuți de limfocitele B și cei recunoscuți de

Scanned with OKEN Scanner

limfocitele T. Limfocitele B recunosc antigene solubile când aceştia se prind de receptorii de pe membrana acestor limfocite. Epitopii recunoscuți de limfocitele B aparțin unor antigene libere în soluție ceea ce necesită ca acești epitopi să fie dispuși în zone ușor accesibile pe suprafața antigenului.

Limfocitele T recunosc antigenul numai dacă acesta este procesat și numai dacă este asociat cu moleculele MHC. În general, epitopii recunoscuți de limfocitele B sunt formați de obicei din secvențe hidrofile de aminoacizi, în timp ce epitopii recunoscuți de limfocitele T au dimensiuni mai mari fiind formați în special din secvențe de aminoacizi hidrofobe.

Caracteristici biologice. S-a observat că genotipul gazdei influențează răspunsul imun la un anumit antigen. Administrarea aceluiași antigen în aceleași condiții la animale diferite (linii de șoareci inbred diferite) duce la obținerea unui răspuns imun diferit apreciat printr-un nivel diferit al anticorpilor serici. Încrucișarea celor două linii a dus la egalizarea răspunsului imun respectiv a nivelului de anticorpi. Răspunsul imun este evident sub control genetic. Genele implicate sunt foarte diverse cuprinzând atât genele MHC, cât și alte gene cum ar fi cele care codifică receptorii T și B sau a altor proteine cu rol în răspunsul imun.

Caracteristici legate de administrarea antigenului. Modul de administrare a antigenelor are o mare importanță pentru obținerea unui răspuns optim din partea sistemului imun al gazdei. În primul rând, contează cantitatea de antigen introdusă în organism (doza). În cazul mai multor doze (sau contacte cu antigenul în cazul contactelor naturale) are o deosebită importanță intervalul între administrări. Tot atât de importantă este și calea de administrare a antigenului în cazul administrării artificiale (administrare intravenoasă, intradermică, subcutană, intramusculară, intraperitoneală, pe mucoase). În general, dozele mai mari administrate intravenos și la intervale mai mici dau un răspuns imunologic mai mare. Însă dozele foarte mari de antigen pot da un răspuns paradoxal în sensul că sistemul imun nu mai reacționează instalându-se așa numita paralizie imună. Pentru fiecare alergen există anumite limite între care răspunsul este maxim. Dozele prea mici sunt insuficiente pentru inducerea răspunsului imun. O singură doză induce de obicei un răspuns slab, repetarea dozelor pe o perioadă de câteva zile duce la un răspuns mult mai puternic. Administrarea parenterală este cea mai favorabilă pentru inducerea unui răspuns bun față de celelalte căi, contactul fiind rapid și nemijlocit între antigen și elementele sistemului imun (2, 4, 5).

Adjuvanţi. Adjuvanții sunt substanțe care sunt administrate împreună cu antigenul în organism exacerbând calitățile antigenului de a induce un răspuns imun. În general, sunt folosite când antigenul introdus este slab imunogen. Ca structură chimică, adjuvanții sunt substanțe minerale (pulberi de siliciu, gel de hidroxid de siliciu), extracte bacteriene, uleiuri minerale etc. Cel mai cunoscut este adjuvantul Freund care conține un amestec de ulei mineral (Bayol) detergent (5) și pulbere de micobacterii nepatogene inactivate. Modul de acțiune al adjuvantului nu este prea bine cunoscut, dar există mai multe explicații: persistența mai mare a antigenului în sânge, creșterea mărimii precipitatelor de antigen, activarea macrofagelor de către adjuvant prin componentele bacteriene ale acestuia, sau stimularea nespecifică a proliferării limfocitare.

Antigene T dependente şi T independente. Odată pătruns în organism antigenul ia contact cu elementele sistemului imun specializate în acest sens (macrofage, limfocite B etc.). Marea majoritate a antigenelor sunt preluate de celulele prezentatoare de antigen, procesate și împreună cu moleculele MHC

Scanned with OKEN Scanner

prezentate limfocitelor T inducând activarea acestora, cooperarea cu limfocitele B și declanșarea unui răspuns imun specific celular și/sau umoral. Aceste antigene care declanșează un răspuns imun pe această cale se numesc antigene T dependente. Există însă o categorie destul de restrânsă de antigene care declanșează răspunsul imun evitând această cale. Pătrunse în organism, aceste antigene sunt recunoscute de receptorul pentru antigen de pe limfocitele B, stimulând limfocitele B fără participarea limfocitelor T helper și induc un răspuns imun format numai din anticorpi specifici. Aceste antigene nu induc apariția limfocitelor de memorie. În cantități mici, aceste antigene induc un răspuns imun materializat prin producția de anticorpi, dar în cantități mari aceleași antigene stimulează nespecific limfocitele B având deci caracterul de mitogeni. Dintre aceste antigene fac parte: lipopolizaharidul bacterian, flagelina (proteină formată din polimeri mari care intră în alcătuirea flagelului bacterian), dextranul, diverși polimeri sintetici (2, 3, 6).

Tipuri de antigene. Există numeroase criterii de a clasifica antigenele. Un prim criteriu ar fi originea: naturale, semisintetice și sintetice; altul este solubilitatea: solubile și insolubile.

În cazul bacteriilor marea majoritate a părților componente constituie un antigen. Există astfel antigene ciliare, capsulare, fimbriale, antigene ale corpului bacterian (antigenele streptococice, antigenele bacililor Gram negativi-endotoxinele) exotoxinele etc.

Antigenele virale. Diversele componente ale virusurilor pot constitui antigene, nucleoproteinele din genomul viral, capsida, învelișul sau substanțele eliminate în mediul extracelular. Cele mai imunogene sunt antigenele capsidei și cele legate de înveliș. Este însă important faptul că există o mare variabilitate antigenică a virusurilor, ceea ce face ca răspunsul imun să fie mai puțin eficient.

Antigene parazitare. Sunt antigene diverse legate de natura parazitului (antigene helmintice de exemplu) sau după localizarea pe corpul paraziților. Există și în cazul acestor paraziți fenomenul de variabilitate antigenică.

Antigene medicamentoase. Constituie o categorie aparte de antigene. Administrate pentru diverse efecte pe care le au asupra organismului, medicamentele pot deveni în unele condiții antigene inducând un răspuns imun.

Mecanismul haptenic. Moleculele cu greutate moleculară mică nu pot genera un răspuns imun deși în foarte multe cazuri sunt substanțe străine cu un grad mare de nocivitate pentru organism. Dacă aceste molecule organice sau simple substanțe chimice denumite haptene se cuplează cu o proteină cu moleculă mare denumită *carrier* (transportor) acest complex poate determina apariția unui răspuns imun.

În cadrul acestui complex haptenă-carrier haptena are rolul dominant ea funcționând ca epitop, dar anticorpii formați sunt dirijați atât împotriva haptenei cât și a altor epitopi colaterali de pe porțiunea carrierului. Se poate spune că haptena funcționează în cadrul acestui complex ca epitop dominant.

Cuplarea haptenelor cu proteina carrier se poate face în mod artificial, experimental sau când se dorește imunizarea unui animal la o moleculă de dimensiuni mici. Ajunsă în mod natural sau accidental în organism haptena se cuplează cu proteinele normale ale organismului. În marea majoritate a cazurilor, haptenele sunt recunoscute de limfocitele B specifice în timp ce grupările de pe proteinele carrier sunt recunoscute de limfocitele T, complexul haptenă-carrier comportându-se ca un antigen T dependent (3, 5).

Scanned with OKEN Scanner

În general proteina carrier poate să fie imunogenă sau se poate să nu fie. Atașarea de haptenă nu modifică esențial caracterul imunogen al proteinei *carrier.*

Folosindu-se ca haptenă aminobenzenul și derivații săi carboxilici în pozițiile orto, meta și para s-au putut obține anticorpi dirijați numai împotriva unui singur izomer, care nu reacționează cu ceilalți doi, dovedindu-se specificitatea deosebită a acestor anticorpi.

Foarte multe substanțe cu rol haptenic, medicamente, hormoni pot funcționa ca haptene, de cele mai multe ori cu rezultate nefavorabile asupra administrării lor.

* *
*

Legat de noțiunea de antigen se face asocierea între această noțiune și noțiunea de mitogen sau imunostimulator. Noțiunea de mitogen se referă strict la experimentele pe culturi celulare și desemnează o substanță care determină în aceste culturi o diviziune celulară masivă atât a limfocitelor T cât și B. Cele mai cunoscute sunt o serie de proteine extrase din plante și denumite lectine. Termenul de imunostimulator se referă la o substanță introdusă în organism (mai rar într-o cultură celulară) care determină o stimulare masivă a limfocitelor fără ca să se dezvolte o reacție specifică asupra unui antigen.

Noțiunea de superantigen desemnează o substanță care produce o activare masivă, policlonală, a tuturor celulelor T (exprimarea receptorului pentru antigen, cuplarea superantigenului și cu alte situsuri de pe TCR, absența intervenției moleculelor MHC în recunoașterea superantigenelor). Cel mai cunoscut superantigen este enterotoxina stafilococică.

Bibliografie

1. DECVES P.J., ROIT I. - The immune system, New Engl. J. Med., 20, 34(31), 37-49.
2. ROIT I. - Essential Immunology, Eighth Edition, Blackwell Scientific Publications, London, 1994, 5, 81-102.
3. KUBY J. - Immunology, Ed. W. H. Freeman and Co., New York, 1992, 4, 74-93.
4. VOICULESCU C. - Noțiuni de imunologie și imunopatologie, Edit. Academiei Române, 1999, 4, 26-38.
5. POPESCU L.M., BANCU A., URSACIUC C., CIALÂCU V. - Imunologie medicală, Edit. Universitară Carol Davila, București, 1998, 2, 14-24.
6. BÂRĂ C. - Imunologie fundamentală, Edit. Medicală, București, 1996, 1, 13-30.

5. ANTICORPII

Anticorpii sunt molecule circulante sau atașate pe membrana unor limfocite capabile să recunoască și să se combine specific cu antigenul. Anticorpii sunt produși exclusiv de limfocitele B reprezentând elementele efectorii ale imunității umorale. Anticorpii produși de limfocitele B fie că rămân pe suprafața acestor celule servind ca receptor pentru antigen fie că ajung în ser sau în limfă (circulanți) au rolul de a neutraliza și elimina antigenul (1).

Fiecare celulă B sau clonă de celule B produce (exprimă) un singur tip (gen) de anticorp care este capabil să recunoască și să se lege de un singur antigen.

Scanned with OKEN Scanner

Ca structură generală anticorpii aparţin unei familii speciale a glicoproteinelor respectiv imunoglobulinele (prescurtare Ig). Acestea se găsesc în plasma sanguină atingând un procent de 20%. Termenul de anticorp se referă în general la aceste imunoglobuline atunci când sunt asociate răspunsului imun la un anumit antigen sau se referă la funcţia lor de cuplare cu antigenul. Termenul de imunoglobuline se foloseşte în general atunci când se desemnează structura acestor glicoproteine sau când este vorba despre alte funcţii, colaterale răspunsului imun.

Există cinci clase de imunoglobuline la om şi la vertebratele superioare desemnate prin litere: G, M, A, D, E, respectiv IgG, IgM, IgA, IgD, IgE. Imunoglobulina G are patru subclase: IgG_1, IgG_2, IgG_3, IgG_4, iar imunoglobulina A două: IgA_1, IgA_2 (2, 3).

Structura generală a imunoglobulinelor constă în patru lanţuri polipeptidice, două identice formate din 440 aminoacizi, denumite lanţuri grele (heavy/H), flancate (acoperite) de două lanţuri de 250 aminoacizi, denumite lanţuri uşoare (light/L). Lanţurile sunt legate între ele prin punţi disulfidice şi legături necovalente. Aranjamentul aminoacizilor în cele patru tipuri de lanţuri are anumite particularităţi. Astfel porţiunea N-terminală a ambelor tipuri de lanţuri (grele şi uşoare) prezintă o mare variabilitate a aminoacizilor care le compun, în timp ce porţiunea C-terminală este relativ constantă. Scindarea enzimatică (proteoliză) a moleculei imunoglobulinice de către papaină produce două fragmente bine definite, biologic active, respectiv un fragment "Fab" (fragment antigen binding/fragment care leagă antigenul) şi un fragment Fc (fragment crystalisable/fragment cristalizabil) denumit impropriu fragment constant. Scindarea cu pepsină duce la obţinerea unui fragment format din două fragmente Fab notate $F(ab)_2$, porţiunea constantă a lanţurilor grele degradându-se şi pierzându-se. Regiunea variabilă de pe lanţul uşor (V_L) împreună cu regiunea variabilă de pe lanţul greu (V_H) constituie situsul de cuplare cu antigenul (Fab) al moleculei de imunoglobulină. Regiunea carboxil terminală, respectiv regiunea constantă a lanţurilor grele (Fc) prezintă alte funcţionalităţi nelegate de cuplarea cu antigenul dar legate totuşi de răspunsul imun cum ar fi: fixarea complementului sau prinderea de suprafeţele celulare.

Urmărindu-se secvenţa aminoacizilor în lanţurile grele şi uşoare s-a observat că ambele tipuri de lanţuri conţin mai multe unităţi omologe de 110 aminoacizi. Fiecare unitate a fost denumită domeniu. În interiorul fiecărui domeniu există o buclă de 60 de aminoacizi realizată prin intermediul punţilor disulfidice. Lanţurile uşoare conţin un domeniu variabil şi unul constant în timp ce lanţul greu conţine un domeniu variabil şi câte trei sau patru domenii constante. Domeniile iau naştere prin plierea lanţurilor polipeptidice prin intermediul legăturilor disulfidice. La rândul lor, domeniile sunt îndoite încât dau naştere la două mari subunităţi rotite în jurul unei porţiuni din lanţul greu care leagă primele două domenii, numită regiune balama. Datorită acestei structuri, molecula de imunoglobulină se poate oarecum plia, făcând-o mai eficientă în adaptarea la cuplarea cu molecula de antigen. Ansamblul general al moleculei de imunoglobulină sugerează aspectul literei "Y" (Fig.2a, 2b).

Revenind la domeniul variabil al lanţurilor grele şi uşoare, s-a observat că există în cadrul acestor domenii, regiuni a căror secvenţă de aminoacizi este mult mai densă decât structura domeniului respectiv. Aceste regiuni dispuse în domeniile variabile ale lanţurilor grele şi uşoare au fost denumite regiuni hiper-

Scanned with OKEN Scanner

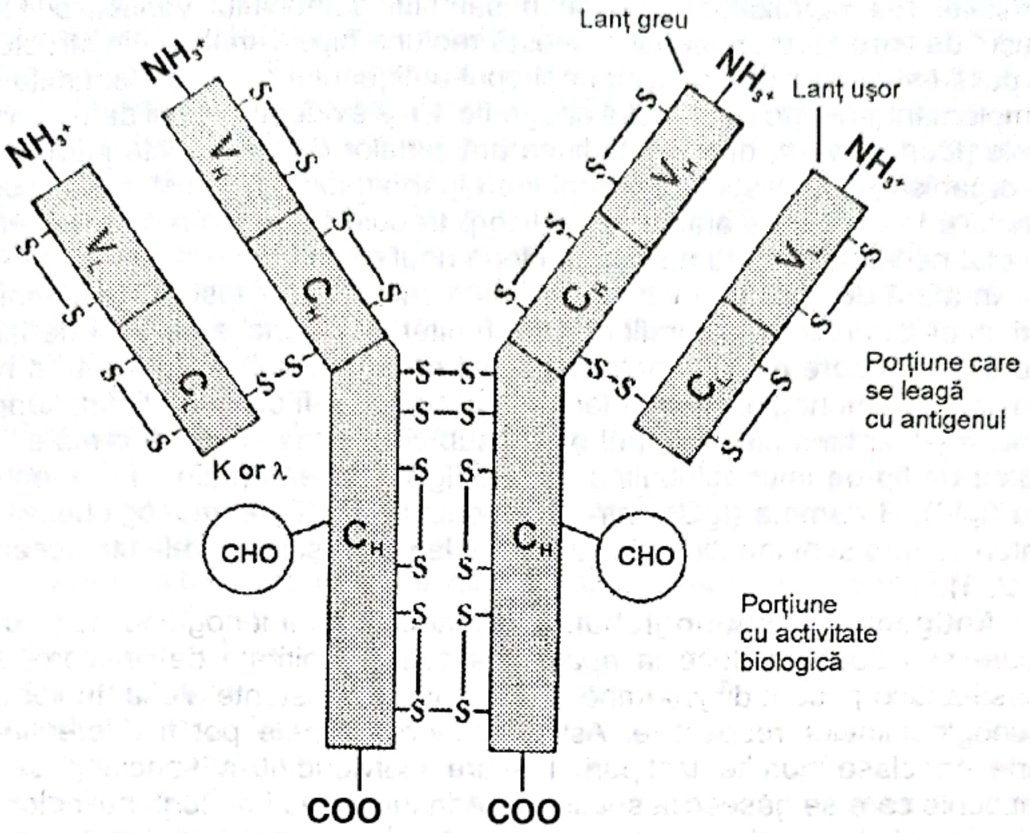


Fig. 2.a. - Schema generală a unei molecule de imunoglobulină (IG) (Kuby, 1992).

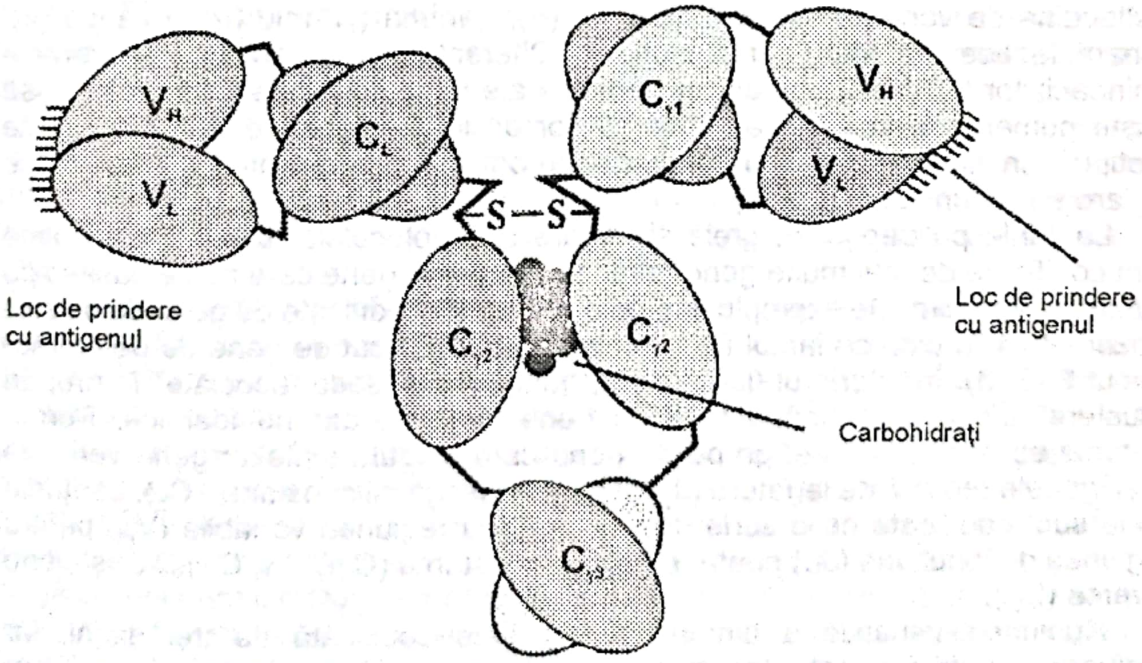


Fig. 2.b. - Schema generală. Dispunerea domeniilor în structura moleculei de imunoglobulină (Kuby, 1992).

Scanned with OKEN Scanner

variabile. Ele reprezintă 20% din ansamblul domeniului variabil și formează situsul de legare cu antigenul. Această regiune hipervariabilă din structura anticorpului este complementară cu epitopul antigenului și a fost denumită regiune complementară determinantului antigenic. Este evident că unui determinant antigenic (foarte divers, din multitudinea antigenelor cu care poate intra în contact un organism) îi corespunde o regiune hipervariabilă în structura anticorpilor în condițiile în care între antigen și anticorp trebuie să existe o complementaritate absolut necesară pentru a se putea lega unul de altul.

În afară de structura variabilă și hipervariabilă a situsului de combinare cu antigenul, structura anticorpilor poate fi diferită în funcție de tipul de lanț, greu sau ușor din care este formată molecula de imunoglobulină. Astfel în regiunea constantă a imunoglobulinelor lanțurile ușoare pot fi de două tipuri: kappa (κ) și lambda (γ) iar lanțurile grele pot exista sub cinci forme: fiecare formă este asociată cu un tip de imunoglobulină: H alfa (IgA), H delta (IgD), H epsilon (IgE), H miu (IgM), H gamma (IgG). Într-o moleculă normală de imunoglobulină ambele lanțuri ușoare sunt identice (fie kappa, fie lambda) și cele grele din aceeași clasă (1, 2, 3).

Antigenitatea imunoglobulinelor. Inocularea imunoglobulinelor umane la iepure sau șoarece duce la apariția la aceste animale de anticorpi specifici. Acești anticorpi sunt dirijați împotriva regiunilor constante ale lanțurilor grele ale imunoglobulinelor respective. Astfel imunoglobulinele pot fi diferențiate într-o serie de clase numite izotipuri. Fiecare individ dintr-o specie posedă toate izotipurile care se găsesc la specia sa. Administrarea imunoglobulinelor de la un individ la altul al aceleiași specii (indivizi cu același izotip) a dus la formarea de anticorpi dirijați împotriva unei serii de secvențe de aminoacizi situate pe regiunile constante ale lanțurilor grele și ușoare din molecula de imunoglobulină. În esență, se diferențiază imunoglobulinele între indivizii aceleiași specii printr-o multitudine de variante ale lanțurilor alfa (α), gamma (γ), miu (μ) și kappa (κ). Variantele acestea s-au numit alotipuri. Diferențele care apar în secvențele aminoacizilor la nivelul domeniilor variabile ale lanțurilor grele și ușoare fac să existe numeroase variante ale moleculelor de imunoglobuline variante numite idiotipuri. În timpul răspunsului imun se produc anticorpi antiidiotip cu rol de reglare a răspunsului imun (1).

Lanțurile polipeptidice, grele și ușoare ale moleculelor de imunoglobuline sunt codificate de mai multe gene respectiv seturi de gene care nu se găsesc pe același cromozom. De exemplu, lanțurile grele sunt codificate de gene de pe cromozomul 14 în timp ce lanțul ușor lambda este codificat de gene de pe cromozomul 2 (2, 3). În interiorul fiecărui set, genele se găsesc "asociate" în grupări "clustere", fiecare conținând serii de gene similare, dar nu identice. Pentru lanțurile ușoare există trei grupe de gene care asigură sinteza: gene variabile (V_1), genele regiunii de legătură (J_L) și gene ale regiunii constante (C_L). Lanțurile grele sunt codificate de o serie de gene pentru regiunea variabilă (V_H) pentru regiunea de joncțiune (J_H) pentru regiunea constantă (C μ, C γ, C ε, C α) și gene diverse (D_H).

Regiunea variabilă a lanțurilor grele este codificată de trei exoni, iar regiunea variabilă a lanțurilor ușoare de doi exoni. Rearanjarea genelor care codifică secvențe de aminoacizi din regiunea variabilă a lanțurilor grele și ușoare reprezintă baza diversităților anticorpilor specifici pentru marea varietate a antigenelor.

Scanned with OKEN Scanner

Cuplarea imunoglobulinelor de pe membrana limfocitelor B cu antigenul duce la transmiterea unui semnal intracelular (împreună cu un heterodimer) care duce la activarea limfocitelor B respectiv la expansiunea clonală a acestora cu producerea de anticorpi cu specificitatea antigenului. Stimularea repetată antigenică duce la (hiper)mutaţie somatică la nivelul genelor ce produc regiunile variabile ale lanţurilor grele şi uşoare rezultând imunoglobuline cu mare specificitate şi în cantitate suficientă să neutralizeze antigenul. Acest proces de expansiune clonală are loc în centrii germinativi şi organele limfoide (3, 4).

Rearanjarea genetică, ca şi procesul de mutageneză continuă, constituie două procese care explică în mare măsură modul de realizare a diversităţii anticorpilor. În esenţă, are loc o serie de schimbări ale secvenţei aminoacizilor în special la nivelul regiunilor hipervariabile.

Metabolismul imunoglobulinelor. Sinteza imunoglobulinelor respectă în mare sinteza proteică în general. Un aspect relativ particular îl reprezintă faptul că lanţurile grele şi lanţurile uşoare se sintetizează independent, pe ribozomi diferiţi. Există un singur tip de ARN mesager care cuprinde informaţii atât pentru domeniile constante cât şi pentru cele variabile. Cuplarea se realizează în reticulul endoplasmic, unde apar şi legăturile disulfidice între lanţuri. Glicozilarea, respectiv introducerea în structura lanţurilor grele a unor oligozaharide are loc după formarea legăturilor disulfidice, după care molecula formată este plasată la nivelul aparatului Golgi. Dacă molecula formată este de tip anticorp legat de membrană, este transferată spre suprafaţa celulei, este ancorată de membrana unei vezicule secretorii şi este apoi inserată în membrana plasmatică. Dacă molecula de imunoglobulină este de tipul anticorpilor liberi, este transportată ca moleculă liberă în vezicule secretorii şi eliberată când veziculele fuzionează cu membrana plasmatică.

Catabolizarea imunoglobulinelor are loc la nivelul sistemului reticuloendotelial. Ficatul prin intermediul celulelor Kupffer şi intestinul prin intermediul celulelor cu platou striat par să fie principalul loc unde se metabolizează imunoglobulinele (4, 5).

Imunoglobulinele fie că suferă modificări conformaţionale, o adevărată "îmbătrânire" (ipoteza modificărilor conformaţionale) fie datorită cantităţii crescute (ipoteza alterărilor de catabolizare) sunt mai uşor captate prin intermediul receptorilor Fc de membrana celulelor sistemului reticuloendotelial care le catabolizează (1, 2, 6).

Clasele de imunoglobuline. *Imunoglobulina A (IgA).* Structural, imunoglobulina A este formată din două lanţuri grele (alfa1 şi alfa2) şi două lanţuri uşoare. Lanţul alfa1 are patru domenii dintre care unul variabil şi trei constante. Lanţurile uşoare sunt de tipul kappa şi lambda. IgA se găseşte în ser (IgA seric) şi în secreţiile externe: salivă, mucoasă bronşică, intestinală, genitourinară, lapte (IgA secretor). IgA seric este un monomer cu greutate moleculară de 160.000 D cu constantă de sedimentare de 7S, sau se poate prezenta ca dimer format din doi monomeri legaţi prin intermediul unui lanţ polipeptidic bogat în cisteină numit lanţ J. IgA secretor are o moleculă mult mai mare de 385 000 D formată din patru monomeri, un lanţ J polipeptidic şi un al doilea lanţ polipeptidic numit component secretor. Lanţul J este asemănător cu cel al moleculei de IgM facilitând polimerizarea (7).

Sursa moleculelor de IgA este celula B din ţesuturile respective (mucoasă digestivă, bronşică), dar componenta secretorie este produsă de celulele epiteliale ale mucoasei sau ale ţesutului respectiv şi ataşată moleculei de IgA odată cu

Scanned with OKEN Scanner

trecerea moleculei de IgA prin celulele epiteliale ale mucoasei astfel că în lumen sau în exterior molecula de IgA se găseşte cu acest lanţ polipeptidic. Componentul secretor protejează molecula IgA de atacul enzimelor prezente pe mucoasă.

Receptorul pentru IgA (IgA dimeric) denumit receptor pentru moleculele polimerice de imunoglobulină (poli IgA receptor) se cuplează cu molecula de IgA, complexul fiind transportat de la nivelul celulelor mucoase către faţa luminală, unde complexul este clivat enzimatic (1).

Imunoglobulinele A serice au activitate de anticorp sumară, în schimb IgA secretorie are activitate minimă ca anticorp, dar constituie cel mai important mijloc de apărare a mucoaselor atât la suprafaţă, cât şi în profunzime (1, 2).

Imunoglobulina G (IgG). Reprezintă 20% în totalul imunoglobulinelor din ser. Ca structură imunoglobulina G este un monomer cu două lanţuri grele şi două uşoare, realizând structura clasică a imunoglobulinelor în general. Greutatea moleculară este de 145 000 - 175 000 D. Se prezintă sub forma a patru subclase IgG_1 (valori în ser de 9 mg/ml); IgG_2 (3 mg/ml); IgG_3 (1 mg/ml) şi IgG4 (0,5 mg/ml).

Diferenţa între aceste clase constă în câteva secvenţe de aminoacizi care însă îi schimbă proprietăţile biologice. De exemplu, IgG_2 nu trece bariera placentară, dar are capacitate sporită în a activa complementul. De asemenea, IgG_1 şi IgG_3 se prind cu o mare afinitate de receptorul Fc, în timp ce IgG_4 cu o afinitate mai scăzută, iar IgG_2 au o afinitate extrem de scăzută (2).

În esenţă, imunoglobulinele G sunt imunoglobulinele răspunsului imun secundar. Au o activitate tipică de anticorp, fixând antigenul şi permiţând o eliminare bună a complexului antigen-anticorp. Imunoglobulinele G reprezintă principalul anticorp protector antiinfecţios.

Imunoglobulinele M (IgM). Imunoglobulina M se găseşte în ser în proporţie de 5-10% din totalul imunoglobulinelor serice în concentraţie de 1mg/ml (1). Pe membrana limfocitelor B IgM se prezintă sub forma unui monomer, dar în ser IgM se găseşte sub forma unui pentamer sau mai rar a unui hexamer. Cele cinci sau şase unităţi se dispun pe un inel polipeptidic (lanţul J) realizând zece fragmente Fab pe moleculă. Lanţurile grele (μ) ale acestor molecule au cinci domenii (patru constante şi unul variabil). Molecula nu are regiune balama (1).

Imunoglobulina M aparţine răspunsului imun primar. Sub formă de monomer se găseşte pe limfocitele B cu rolul de receptor pentru antigen. Sub formă de pentameri se găseşte în ser participând la apărarea antimicrobiană ca anticorpi aglutinanţi şi fixatori de complement. Cu toate acestea, fiind o moleculă mare nu trece bariera placentară şi se găseşte în concentraţii mici în lichidul interstiţial se poate prinde sub formă secretorie de receptorii celulari şi poate fi transportată la nivelul secreţiilor externe (2).

Imunoglobulinele D (IgD). Se găsesc într-o concentraţie mică în ser, 2% din totalul imunoglobulinelor. Se găsesc pe suprafaţa celulelor B cu funcţia probabilă de receptor pentru antigen, dar se găsesc şi în plasmă. Activitatea de anticorp pare redusă sau îndoielnică. Este însă important faptul că în componenţa receptorului pentru antigen de pe limfocitul B intră fracţiuni din structura IgD fără a se cunoaşte semnificaţia acestui fapt. Concentraţii crescute de IgD s-au întâlnit în cancere metastatice, tuberculoză, artrită reumatoidă (2, 7).

Imunoglobulina E (IgE). Deşi se cunoştea faptul că aceşti factori serici sensibilizanţi ai pielii la pacienţi care prezentau febra de fân, relativ recent în 1966 Ishizaka descoperă că aceşti anticorpi sensibilizanţi ai pielii aparţin unei clase noi de imunoglobuline, bine individualize numite IgE (8).

Scanned with OKEN Scanner

Această nouă clasă de imunoglobuline, glicoproteine cu greutate moleculară de 90.000 Da şi cu coeficient de sedimentare de 8S.

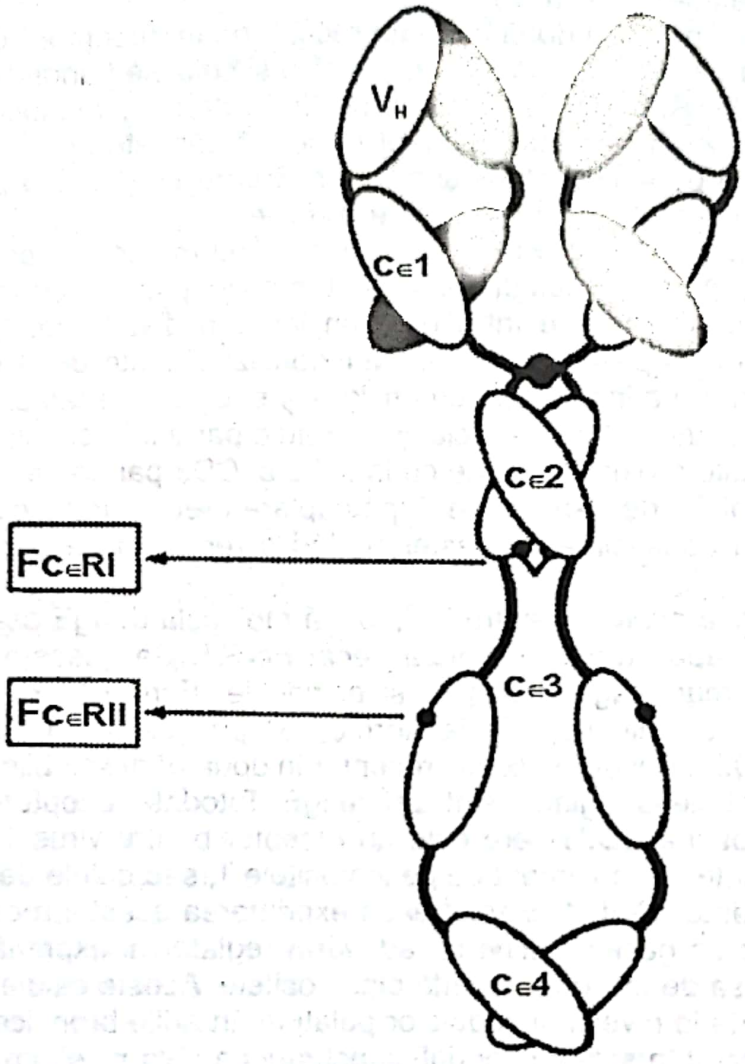


Fig. 3 - Structura imunoglobulinei E (Zeiss C. R.;Pruzansky j. j., 1997).

Structura moleculei de IgE respectă structura generală a imunoglobulinelor fiind reprezentată de două lanţuri grele flancate de două lanţuri uşoare. Lanţurile grele sunt de tipul ε (determinantul antigenic ε) (9) (Fig. 3).

Lanţurile grele conţin cinci domenii respectiv unul variabil şi patru constante, iar lanţurile uşoare au un domeniu constant şi unul variabil (Fig. 3). Imunoglobulina E poate cupla prin intermediul celor două situsuri de combinare cu antigenul identice, un singur antigen specific. Scindarea cu papaină împarte molecula de IgE într-un fragment Fc care conţine determinantul antigenic ε care dă specificitate acestei imunoglobuline şi două fragmente Fab care conţin situsul de combinare cu antigenul. Structura terţiară a fragmentelor Fc este responsabilă de capacitatea acestor proteine de a se prinde de receptorul său specific. Este

Scanned with OKEN Scanner

interesant faptul că molecula de IgE nu prezintă o regiune balama asemănătoare cu celelalte imunoglobuline de aceea cele două lanţuri grele sunt solidarizate mult mai accentuat de punţi disulfidice la nivelul domeniului C_2, ceea ce face ca molecula de IgE să fie foarte rigidă (5).

Imunoglobulinele E prezintă două tipuri de receptori : un receptor FcεR1 de mare afinitate care se găseşte pe mastocite, bazofile şi celulele Langerhans ale pielii şi un receptor FcεR2 (CD23) localizat pe limfocitele B, monocite, macrofage, plachete şi eozinofile. Acest receptor de joasă afinitate are o formă A care se găseşte numai pe limfocitele B şi o formă B care se găseşte pe toate celulele ca monocite, macrofage, trombocite, eozinofile.

Receptorul de mare afinitate (FcεR1) se găseşte pe mastocite, bazofile şi celulele Langerhans şi este compus din patru lanţuri polipeptidice denumite α şi β şi două lanţuri γ identice legate între ele prin legături disulfidice. Lanţul α conţine două domenii de aproximativ 90 de aminoacizi. Aceste două domenii interacţionează cu o mare afinitate cu domeniile C_2 şi C_3 de pe lanţurile grele ale IgE. Celelalte două lanţuri β şi în special γ care au o parte intracitoplasmatică foarte lungă şi mai multe regiuni omologe cu lanţul ξ al CD3 par să fie implicate în transmiterea semnalului de transducţie după cuplarea receptorului cu molecula de IgE. O a doua consecinţă a acestei cuplări o reprezintă eliberarea de mediatori (8).

Receptorul de joasă afinitate pentru IgE, leagă molecula de IgE aşa cum a fost şi denumit cu o capacitate mai redusă decât FcεR1. Se găseşte pe limfocitele B, monocite, macrofage, plachete şi eozinofile. Forma "A" a acestui receptor se găseşte pe limfocitele B, iar forma "B" pe celelalte celule care exprimă receptorul CD23. Clivarea acestui receptor în două părţi solubile care se pot cupla cu IgE contribuie la reglarea sintezei de IgE. Totodată receptorul CD23 se poate cupla cu proteina CD21 care este un receptor pentru virusul Epstein Barr, cu receptorul pentru complement de pe limfocitele T, sau celule dendritice. Este foarte probabil faptul că IL-4 exacerbează exprimarea acestui receptor pe toate celulele pe care se găseşte, fiind un adevărat reglator al exprimării sale. Producţia de IgE. Sursa de IgE o reprezintă plasmocitele. Aceste celule se găsesc în ţesutul limfoid de la nivelul amigdalelor palatine, în ariile bronşice şi peritoneale, dar se găsesc şi în splină şi noduli subcutani ca şi la nivelul mucoasei respiratorii şi intestinale. În general, aria de producţie este asociată cu prezenţa celulelor mastocitare (9).

Producţia de IgE în condiţii normale este apreciată la aproximativ 2,3 µg/kg/corp, în timp ce în circulaţia generală se apreciază a exista o cantitate de 3,3 µg/kg/corp foarte scăzută în comparaţie cu IgG respectiv 500 000 µg/kg/corp. Durata de înjumătăţire este de 2-3 zile pentru IgE intravascular. La nivelul pielii este de până la 14 zile. Se apreciază că numai 1% din IgE total este legat de mastocite şi bazofile. Acest raport între IgE legat de membrana mastocitelor şi bazofilelor IgE circulant este dificil de apreciat, dar se consideră că fiecare moleculă de IgE de pe bazofile corespunde între 100 şi 4000 molecule IgE circulante (2).

Modul de producere de IgE este deosebit de complex necesitând o serie de activităţi ale acestor componente ale sistemului imun cum ar fi: IL-4, cooperarea T-B, restricţia MHC, activitatea moleculelor de adeziune, expresia de FcεR2 şi, în final, activarea IL-5 şi IL-6. IL-4 acţionează pe celulele B precursoare determinând (sau fiind implicată) în "comutarea" pe producţia de lanţuri gamma (γ)

Scanned with OKEN Scanner

grele. Se pare că acţiunea IL-4 nu este suficientă, fiind necesar al doilea semnal pentru producerea de ARN mesager care este dat de limfocitul T helper activat. Acest semnal de contact al limfocitului T este dat prin intermediul ligandului CD40 de pe limfocitul T care interacţionează cu receptorul CD40 de pe limfocitul B anterior pregătit de IL-4.

Mai multe citokine au rolul de a inhiba secreţia de IgE. Acestea sunt: IFN alfa şi gamma, IL-8, IL-12 care interacţionează (fragmentează ?) cu FcεR2. Celulele T (Th1) care secretă IFN gamma au rolul de a supresa sinteza de IgE în timp ce limfocitele T (Th2) cresc sinteza de IgE.

Este important faptul că în cursul răspunsului secundar moleculele IgE de pe suprafaţa celulelor B leagă (capturează) specific alergenul, îl internalizează şi îl degradează prezentându-l limfocitului T ca peptid asociat cu moleculele MHC (clasa a II-a). Interacţiunea de acest tip B-T duce la schimbarea de semnale (contact sau citokine) şi, în final, la producerea de IgE specific.

Este interesant că mastocitele şi bazofilele produc IL-4 ceea ce duce la sinteza crescută de IgE. De asemenea, s-a demonstrat că factorul de eliberare a histaminei (HRF) şi factorul de eliberare a histaminei din bazofilele umane poate interacţiona cu IgE. Dar s-a constatat că există un IgE ce poate reacţiona cu HRF (IgE+) şi un IgE ce nu reacţionează cu HRF (IgE-) (10). Diferenţa între aceste două varietăţi de IgE ar fi dată de o serie de secvenţe de aminoacizi.

Prezenţa IgE în circulaţia fetală încă din săptămâna a 11-a de gestaţie pare să confere acestor imunoglobuline un rol important atât în viaţa intrauterină cât şi în copilărie sau în viaţa adultă. În ansamblu, rolul IgE este de protecţie prin controlul pe care îl are această imunoglobulină asupra histaminei şi heparinei asupra microcirculaţiei. În acest mod, deşi indirect, IgE participă la depăşirea unor momente în invazia unor germeni infecţioşi. Mai mult există ipoteza că anticorpii specifici de tip IgE antibacterieni şi antivirali pot avea un rol important în realizarea unui concentrat de anticorpi la locul de invazie.

Dozarea IgE din sânge la indivizi normali arată valori de 0,1-0,4 µg/ml, dar aceste valori sunt extrem de variabile în funcţie de un anumit teritoriu în care se face determinarea. Creşterea valorilor IgE în parazitoze pare să fie una dintre cauzele acestei variaţii.

În boli alergice, valorile IgE total sunt semnificativ crescute nedepăşind 1 µg/ml. Pacienţii cu diverse boli alergice (astm, rinită, febră de fân) chiar cu forme grave prezintă un IgE total crescut în cel puţin 50% din cazuri. Deşi în unele cazuri există o corelaţie pozitivă între valorile crescute ale IgE şi severitatea manifestărilor alergice nivelul IgE total nu reprezintă un element specific pentru diagnosticul acestor boli.

În cazul pacienţilor atopici aceştia pot prezenta nivele crescute de IgE total mai mult sau mai puţin corelate cu severitatea dermitei, astmului sau rinitei fără însă ca nivelul total al IgE să prezinte o semnificaţie deosebită pentru evoluţia bolii. Totodată pacienţii atopici fără manifestări clinice ale vreunei boli alergice pot avea nivele normale de IgE total. Numai aspergiloza pulmonară are constant nivele crescute de IgE fiind importantă în caz de diagnostic incert (2, 11).

Superfamilia de imunoglobuline. Analiza chimică a mai multor tipuri de proteine a arătat că multe dintre ele prezintă o structură mai mult sau mai puţin asemănătoare. Lanţurile uşoare şi grele ce constituie prototipul de imunoglobulină se întâlnesc în modelul de structură şi al acestor proteine. Toate proteinele care au în structură cel puţin un domeniu imunoglobulinic au fost considerate că fac parte dintr-o mare familie de proteine numite superfamilia de imunoglobuline (1).

Scanned with OKEN Scanner

Reacţia antigen-anticorp. Interacţiunea sau punerea în contact a grupărilor determinante de pe suprafaţa antigenelor cu situsurile de combinare de la nivelul domeniilor variabile ale anticorpului reprezintă o reacţie biologică numită reacţie antigen-anticorp. Anticorpii sunt structuri specializate pentru a realiza această reacţie al cărei scop final este neutralizarea sau eliminarea antigenului cu care a luat contact organismul.

Principala forţă de legătură între antigen şi anticorp o reprezintă interacţiunile necovalente cum ar fi: legături de hidrogen, legături ionice, interacţiuni hidrofobe, forţe de tip van der Waals. Aceste legături sunt în general slabe, dar numărul lor foarte mare asigură stabilitate legăturii antigen-anticorp. De altfel, legătura antigen-anticorp nu duce la distrugerea unuia dintre elemente cum ar fi în cazul reacţiilor enzimatice, reacţia antigen-anticorp fiind în general reversibilă (2).

Regula generală este că un anticorp reacţionează specific, cu mare afinitate, cu un singur determinant antigenic. S-a observat însă că anticorpul poate reacţiona şi cu alte molecule decât determinantul antigenic (care l-a indus) dacă există similitudini (pe porţiuni mai mici sau mai mari de moleculă). Se realizează astfel o reacţie încrucişată în care este implicat un anticorp şi două antigene cu porţiuni de structură asemănătoare.

Capacitatea unui anticorp de a se combina specific (mai puternic, pentru o perioadă mai lungă de timp) cu un epitop/determinant de specificitate a fost denumită afinitate. Există posibilitatea ca mai mulţi anticorpi să recunoască acelaşi determinant (epitop), dar recunoaşterea fiind totală sau parţială afinitatea este diferită. S-a observat că există şi o variaţie a afinităţii anticorpilor în cursul răspunsului imun, afinitatea fiind mai mare la debut şi scăzând spre sfârşit. O altă caracteristică a anticorpilor o reprezintă aviditatea, respectiv capacitatea/puterea de combinare a acestuia, funcţie de situsurile de combinare de pe molecula de anticorp.

Reacţia dintre antigenele solubile şi anticorpi duce la formarea de complexe antigen-anticorp (complexe imune) o adevărată reţea de molecule antigen-anticorp, foarte dinamică în care legăturile se desfac şi se refac continuu, rezultatul fiind un precipitat care este neutralizat şi eliminat din organism.

Absenţa sau depăşirea mecanismelor de neutralizare sau eliminare duce la aspecte patogene extrem de diverse.

Specificitatea extrem de mare a reacţiei antigen-anticorp a permis dezvoltarea a numeroase tehnici de identificare, cuantificare a antigenelor, anticorpilor sau a rezultatului cuplării dintre ele (aglutinare, imunofluorescenţă, fixarea complementului, imunodifuzie în gel, tehnici radioimunologice şi imunoenzimatice, Western Blott).

Anticorpii monoclonali. Anticorpii întâlniţi în ser ca răspuns la un antigen, chiar şi purificat, sunt heterogeni deoarece antigenul are numeroşi determinanţi antigenici împotriva cărora se vor forma anticorpi specifici prin proliferarea mai multor clone de limfocite B.

Pentru a se obţine anticorpii produşi de o singură clonă de limfocite, denumiţi anticorpi monoclonali s-a folosit o tehnică de hibridare celulară între limfocitul B producător de anticorpi şi o celulă tumorală. Celula hibridă va produce un singur tip de anticorpi, respectiv anticorpul monoclonal. S-au obţinut numeroşi anticorpi monoclonali a căror aplicabilitate este foarte mare deoarece aceştia reacţionează specific cu un singur determinant antigenic. S-au aplicat în purificarea de proteine, identificarea subpopulaţiilor de limfocite (CD-clustere de

Scanned with OKEN Scanner

diferenţiere) detectarea tumorilor şi s-au făcut încercări de distrugere ţintită a unor tumori solide (1, 2).

Antigenitatea imunoglobulinelor. Imunoglobulinele sunt structuri proteice care apar ca urmare a unui răspuns imun la un anumit antigen. În anumite condiţii chiar imunoglobulinele pot deveni antigene şi determina un răspuns imun declanşat împotriva lor.

Experimentele care au constat în injectarea imunoglobulinelor umane la animale de experienţă au dovedit producerea de anticorpi dirijaţi împotriva imunoglobulinelor umane. S-au descoperit izotipurile, alotipurile şi, în final, idiotipurile. Idiotipul reprezintă în esenţă variaţia individuală a regiunii variabile a anticorpilor. Fiecare anticorp conţinând în regiunea variabilă mai mulţi idiotopi (determinanţi specifici ai anticorpului) care, în totalitate, dau idiotipul acestuia. În 1975, Niels Jerne elaborează teoria reţelei idiotipice care are la bază noţiunea de idiotip. Conform acestei teorii în cursul răspunsului imun se elaborează şi anticorpi antiidiotipici (anticorpi dirijaţi împotriva idiotopurilor-epitopilor proprii fiecărui anticorp) care, în anumite condiţii, exacerbează răspunsul imun sau în altele diminuează răspunsul imun. Se consideră că există o întreagă reţea de anticorpi antiidiotip aceasta apărând pe măsură ce se desfăşoară răspunsul imun (1, 2).

Sursa diversităţii anticorpilor este dată în primul rând de posibilitatea de combinare a unor secvenţe (fragmente) genice multiple pentru a forma regiuni variabile în structura anticorpilor. La acestea, se adaugă mutaţiile somatice, variabilitatea unor regiuni ale lanţurilor imunoglobulinei şi flexibilitatea situsului de combinare. Prin aceste posibilităţi se asigură nu numai variabilitatea idiotipului anticorpilor, dar şi specificitatea şi afinitatea acestora (2).

Bibliografie

1. KUBY J., Immunology, Ed. W.H. Freeman and Co., New York, 1992, 5, 99, 99-119.
2. JAMES T.C.L., Immunoglobulin structure and function, In: Allergy Principles and Practice, Eds. Middleton E. et al, 5-th Edition, 1998, 5, 46-57.
3. ROITT I., Essential Immunology, Eighth Edition, Blackwell Scientific Publication, London, 1994, 3, 42-63.
4. DELVES P.J., The immune system, New Engl. J. Med., 2000, 343(1), 37-49.
5. POPESCU L.M., BANCIU A., URSACIUC C., CIALÂCU V., Imunologie medicală, Edit. Universitară Carol Davila, Bucureşti, 1998, 3, 29-48.
6. HUSTON D.P, The biology of the immune system, JAMA, 1997, 278, (22), 1804-1814.
7. VOICULESCU C., Noţiuni de imunologie şi imunopatologie, Edit. Academiei Române, Bucureşti, 1999, 5, 40-61.
8. BENICH H., ISHIZAKA K., ISHIZAKA T. et al, Comparative antigenic study of E globulin and myeloma IgND, J. Immunol., 1969, 102, 826-827.
9. ZEISS G.R., PRUZANSKY J.J., Immunology of IgE - mediated and other hypersensitivity - states, In: Allergic Diseases, Ed's Patterson R., Gramer C.C., Greenberger P.A., Lippincott Raven Publishers, Philadelphia, 1997, 2, 27-38.
10. CLLERAME M.L., LONDEMI J.J., ISHIZAKA K. et al, Immunoglobulin in bronchial tissues from patients with asthma with special reference to immunoglobulin E., J. Allergy, 1981, 47, 187-191.
11. VERCELLI D., GEHA R.S., Regulation of IgE synthesis from the membrane to the gene, Springer Semin. Immunopathol., 1993, 15, 5-12.

Scanned with OKEN Scanner

6. COMPLEMENTUL SERIC

Complementul seric reprezintă un grup de proteine şi glicoproteine serice ce se activează secvenţial, interacţionează unele cu altele, iar în unele circumstanţe cu anticorpii producând mai multe semnale chimice şi un răspuns distructiv cu rol de protecţie nespecifică (1, 2).

Termenul de complement pentru complexul de proteine serice cu activitate finală litică s-a utilizat la descoperirea faptului că mai există un factor care completează activitatea anticorpilor (3).

Activarea iniţială a acestui complex ce constituie sistemul complement duce la o reacţie în cascadă a componentelor care se scindează şi se activează reciproc având în final o acţiune litică asupra unor celule sau germeni infecţioşi, facilitând eliminarea complexelor antigen-anticorp şi în anumite circumstanţe iniţiază sau participă la răspunsul inflamator (4). Activarea în cascadă a componentelor complementului se poate face pe două căi, în final ducând la formarea aceluiaşi complex de atac al membranei (MAC-*membrane attack complex*) care lizează o varietate de celule bacteriene, virusuri sau alte molecule şi celule nedorite din organism.

Calea clasică. Această cale de activare a complementului se declanşează în urma legării primului factor al complementului, proteina plasmatică C_1 de complexul antigen/anticorp datorită faptului că prin legarea antigenului de anticorp fragmentul Fc suferă modificări conformaţionale ce expun situsul de legare cu C_1. Nu orice complex antigen/anticorp poate însă ataşa proteina C_1, ci se pare că numai acele complexe care au o anumită particularitate structurală.

Componentele complementului au fost notate cu litera C urmată de numere de la 1 la 9. Scindarea acestor proteine duce la două fragmente unul desemnat cu litera "a" (fragment mai mic) şi unul cu "b" (fragment mai mare) şi se notează după cifra care denumeşte numărul componentului complementului (C1a).

Componentul C1 care iniţiază şirul de reacţii în care sunt implicate celelalte componente ale complementului este constituit din trei fragmente: C1q, C1r, C1s. Prin fragmentul C1q întregul complex C1qrs se cuplează de complexul antigen/anticorp ceea ce determină ruperea porţiunii C1r, activarea fragmentului cu activitate protează şi clivarea fragmentului C1s, ceea ce determină activarea acestui ultim fragment. Prin apariţia C1s activat (notat C1s) se deschide calea activării şi a celorlalte componente ale complementului: iniţial C4 apoi C2 şi în final C3, moleculă care la rândul ei este clivată în fragmentul C3a şi C3b. Fragmentul C3b se prinde de suprafaţa antigenelor străine sau se leagă de complexul C4b2a formând complexul C4b2a3b care scindează componentul C5 al complementului în două fragmente C5a şi C5b. Fragmentul C5b se leagă de componentele C6, C7 şi C8. Moleculele C6-C8 se găsesc libere în ser şi în momentul în care componentele C5b se activează; aceste molecule (C6-C8) se ataşează una câte una pe această componentă. Complexul format C5bC6C7C8 are o capacitate litică redusă. Această capacitate creşte considerabil datorită ataşării componentului C9 al complementului. Ultimele componente de la C5b la C9 formează componenta de atac a complementului care are capacitatea de a rupe membranele celulare pe care se ataşează realizând un dezechilibru osmotic între celulă şi mediu extracelular care duce în final la moartea celulei (2, 6, 7).

Scanned with OKEN Scanner

Calea alternativă. Activarea în cascadă a elementelor componente ale complementului poate fi evitată până la un punct respectiv componentul C5b al complementului. Această cale alternă de activare a componentului C5b implică prezența și activitatea a patru proteine serice: C3, factorul B, factorul D și properdina. Totodată, spre deosebire de calea clasică ce pentru inițierea activării necesită prezența complexului antigen/anticorp calea alternă necesită pentru declanșare substanțe foarte diverse cum ar fi: lipopolizaharide (endotoxine) polizaharide din fungi, bacterii sau celule străine organismului, venin de cobră, zimozan (extract polizaharidic din peretele drojdiilor). În ser se găsește o cantitate de C3 care se scindează spontan în fragmentele C3a și C3b. Fragmentul C3b este rapid inactivat de acidul sialic din membrana celulelor de mamifere fapt care nu se întâmplă în cazul bacteriilor și virusurilor. În acest fel C3b persistă pe suprafață, rămâne mult timp activat și se poate prinde de o proteină serică numită factor B. Complexul enzimatic C3b-factor B devine substrat pentru factorul D care clivează acest complex într-un mic fragment Ba și complexul C3bBb stabilizat de properdină. Acest complex este analog cu complexul C4b2b din calea clasică are activitate de tip convertază atât asupra componentelor C3, cât și a componentului C5. După câteva etape intermediare, se ajunge la scindarea componentului C5 în fragmentele C5a și C5b, intrându-se în calea finală comună, respectiv calea clasică, respectiv formarea complexului MAC (1, 6, 7). În afară de acest complex, mai există câteva componente ale cascadei complementului care au proprietăți biologice deosebite. Componentele C3a și C5a denumite și anafilatoxine au acțiune complexă asupra organismului producând: creșterea permeabilității capilare, contracția mușchilor netezi fie direct, fie prin acțiune directă asupra bazofilelor prin eliberarea histaminei, serotoninei și heparinei. Aceste fragmente proteice sunt rapid inactivate în organism tocmai datorită acestor efecte deosebit de puternice (injectarea i.v. a acestor anafilatoxine provoacă șoc anafilactic, iar injectarea subcutană induce eritem apreciabil) (4, 8).

Receptorul pentru complement. Acești receptori sunt glicoproteine care se găsesc pe suprafața celulelor circulante din sânge (hematii, leucocite). În general există receptori pentru diverse fragmente ale complementului mai puțin pentru componentele C1-C9 ca atare nescindate. Tipul 1 de receptor pentru complement (CR1) are o afinitate mare pentru fragmentul C3b și mai puțin pentru fragmentele C4b sau C4b inactiv. Se găsește atât pe limfocitele T cât și pe limfocitele B. Tipul 2 de receptor pentru complement (CR2) leagă mai mulți produși de degradare ai fracțiunii C3b. Receptorii de tip 3 și 4 leagă, de asemenea, fracțiuni C3b și produși de degradare ai acestuia. Există receptori și pentru C3a, C4a, C5a care se găsesc în special pe bazofile, mastocite și granulocite. Cuplarea receptorilor pentru C3a, C4a, C5a cu aceste fragmente este urmată de degranularea acestor celule și eliberarea de mediatori (9).

Reglarea activităţii complementului. Sistemul complement are o acțiune nespecifică și relativ puternică putând fi lizate chiar și celulele organismului de aceea este necesară o bună capacitate de reglare a acestui sistem. Astfel, există gene speciale pe același cromozom care codifică un lanț de 60 de aminoacizi, secvență ce se găsește în structura proteinelor ce reglează activitatea enzimelor (convertazelor) care scindează molecula de C3. În esență, aceste proteine previn asamblarea componentelor. Există și o proteină prezentă spontan în ser care inhibă componentul C1. Sau alte proteine ca factorul H și C4bp care se leagă de componenta C4 sau proteine care se atașează de fragmentul C3b sau

Scanned with OKEN Scanner

C4b formând cu acestea complexe inactive. Heparina facilitează formarea acestor complexe inactive.

La nivelul membranei celulare există mecanisme proprii care limitează acțiunea complementului: endocitarea complexelor de atac, proteine de pe suprafața celulei care se leagă de factorii C8 și C9 împiedicând formarea complexului de atac membranar (3, 4). Există o serie de consecințe biologice ale activării complementului. Spre deosebire de anticorpi care se formează în marea majoritate a cazurilor la apariția unui antigen străin, sistemul complementului există permanent în sânge, iar activarea acestui sistem poate fi datorată unor agenți străini dar și altor cauze. Prezența permanentă în ser se datorează producerii componentelor complementului în principal la nivelul ficatului dar și la nivelul macrofagelor, fibroblastelor sau celulelor intestinale. Nivelul complementului în sânge este constant, putând însă să crească sau să scadă în anumite stări patologice.

Acţiunea complementului. Principala acțiune a complementului este liza celulară. Formarea complexului de atac și atașarea lui pe membrana celulei țintă duce la perforarea membranei acestor celule și crearea unui dezechilibru osmotic și liza celulei. Se remarcă faptul că principala cale de activare a complementului este inițiată de prezența complexului antigen/anticorp ceea ce îi conferă o anumită specificitate; în schimb calea alternă este declanșată în absența acestor complexe fiind deci mai puțin specifică (3, 4).

Complementul are un rol deosebit de important în apărarea antivirală atât în infecția primară, cât și în reinfecții, învelișul viral putând fi atacat de complexul de atac membranar al complementului. Complementul are acțiune importantă de liză în special asupra bacteriilor Gram negative în timp ce bacteriile Gram pozitive sunt mai rezistente. În cazul germenului Neisseria gonorrhoeae diseminarea germenului în organism este asociată cu creșterea rezistenței acestui germen la atacul complementului. S-a constatat că hematiile sunt foarte sensibile la atacul complementului seric mult mai sensibile decât celulele nucleate. Acestea necesită mai multe complexe de atac față de hematii pentru liza cărora este suficient un complex. Celulele infectate viral ca și celulele canceroase pot endocita complexul de atac membranar evitând astfel liza (3, 4, 5).

O a doua funcție importantă a complementului seric este opsonizarea. Astfel o serie de fracțiuni ale complementului, cel mai frecvent C3b, fixat pe complexul antigen/anticorp sau alte fragmente înglobate în acest complex facilitează aderarea și fagocitarea acestor complexe de către celulele fagocitare (această facilitare numindu-se opsonizare). Aceste celule exprimă pe suprafața lor receptori pentru aceste fracțiuni ca și receptori pentru fragmentul Fc al anticorpilor. Un alt efect biologic important al complementului îl reprezintă inițierea fenomenelor inflamatorii. Așa cum s-a evidențiat fragmentele C3a, C4a, C5a, denumite anafilatoxine se cuplează de receptorii lor de pe mastocite și bazofile determinând degranularea acestora și eliberarea de mediatori (histamină, serotonină). Un aspect particular al activității biologice a complementului seric îl reprezintă fenomenul Arthus, fiind implicat în special în inițierea acestui fenomen (8, 12).

Patologia complementului. Există numeroase afecțiuni asociate cu creșterea sau cu scăderea nivelului seric al complementului. Scăderea nivelului seric se întâlnește în glomerulonefrita membranoasă (consum prin activarea căii alterne) sau în lupusul eritematos sistemic (consum prin activarea căii clasice) mai accentuată în formele cu manifestări cutanate și renale (10). Deficitele ere-

Scanned with OKEN Scanner

ditare pot afecta diferitele componente ale complementului: C1, C2, C4 fără a fi letale dar cu o scădere apreciabilă a activităţii antiinfecţioase. Deficitul de C3, excepţional de rară, se asociază cu scăderea activităţii antiinfecţioase blocându-se atât calea clasică, cât şi cea alternă, fenomen foarte sever. Există deficienţe congenitale şi la nivelul proteinelor reglatoare (inhibitoare) ale fracţiunilor C1, C4, C2. Persistenţa excesivă datorată lipsei de inhibiţie a componentelor C2 şi C4 (transmitere autozomal-dominantă) realizează o manifestare clinică denumită edem angioneurotic. Acesta se caracterizează prin edem tisular, cel mai frecvent în ţesutul subcutan sau al tractului respirator ce apare după traumatisme sau din cauze necunoscute (4, 5). Există deficienţe congenitale şi la nivelul factorilor de degradare accelerată (DAF/*decay accelerating factor*) de fapt proteine de pe suprafaţa celulelor care leagă fragmentele C4b şi C3b de suprafaţa celulei grăbind degradarea acestor componente. În absenţa acestor factori, chiar nivelele normale ale complementului seric pot duce la liza hematiilor, provocând o anemie hemolitică cronică de mică intensitate (4, 5).

Hipercomplementemia este realizată prin creşterea sintezei componentelor complementului în totalitate datorită stimulării celulelor producătoare. Aceste situaţii se întâlnesc în boli infecţioase, în inflamaţii şi în cancer. Componentele care sunt crescute sunt de cele mai multe ori C4, C3, C9 (4, 5, 10, 12).

Bibliografie

1. FEAROM D.T., Activation of the alternative complement pathway, Crit. Rev. Immunol., 1979, 1-7.
2. PORTER R.R., REID K.B.M., Activation of the complement system by antigen-antibody complexes: the classical pathway, Adv. Protein Chem., 1979, 33, 1-8.
3. POPESCU L.M., BANCU A., URSACIUC C., CEALÂCU V., Imunologie medicală, Edit. Universitară Carol Davila, Bucureşti, 1988, 5, 61-74.
4. KUBY JANIS, Immunology, W.H. Freeman and Co., New York, 1992, 15, 335-356.
5. ROITT I., Essential Immunology, Eighth Edition, Blackwell Scientific Publication, London, 1994, 1, 11-16.
6. MULLER-EBERHARD H.J., The membrane attack complex of complement, Annu. Rev. Immunol., 1986, 5, 503-507.
7. MULLER-EBERHARD H.J., Molecular organization and function of the complement system, Ann. Rev. Biochem., 1988, 37, 321-326.
8. DAMARAN B., Biological activities of complement - derived peptides, Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol., 1987, 108, 151-156.
9. AHEARN J.M., FEARON D.T., Structure and function of complement receptors: CR1 (CD35) and CR2 (CD21), Adv. Immunol., 1989, 46, 185-192.
10. MORARU I., Imunologie, Edit. Medicală, Bucureşti, 1984, 4, 260-275.
11. REID K.B.M., DAY A.J., Structure-function relation of the complement components, Immunol. Today, 1989, 10, 177-185.
12. FRANK M.M., FRIES L.F., The role of complement in inflammation and phagocytosis, Immunol. Today, 1991, 12, 322-326.

Scanned with OKEN Scanner

7. SISTEMUL IMUN

Substratul morfologic a ceea ce denumim sistem imun îl constituie ţesutul limfoid. Acest ţesut, derivat din mezoderm, este organizat în organe limfoide primare (în care are loc formarea şi maturarea limfocitelor) şi organe limfoide secundare în care are loc interacţiunea între limfocite şi proliferarea acestor celule. Desigur termenii de organe/ţesuturi limfoide primare sau secundare pot suferi variaţii în privinţa conţinutului în funcţie de mai multe puncte de vedere.

Elementul central, celula principală a sistemului imun, care populează organele limfoide primare şi secundare este limfocitul. Limfocitele populează organele limfoide, dar circulă şi liber în sânge şi limfă populând în funcţie de condiţiile locale ale fiecărui ţesut (normale sau patologice) celelalte ţesuturi ale organismului exercitându-şi funcţiile cu care au fost investite respectiv participarea directă la răspunsul imun.

În sânge limfocitele se găsesc în proporţie de 25% din totalul celulelor albe, iar în limfă în jur de 90%, masa lor totală fiind echivalentă cu masa ficatului sau a creierului. Existenţa unor organe limfoide, a unor enclave de ţesut limfoid răspândit în organism (mucoasa intestinală, de exemplu) ca şi a unei mase importante de limfocite circulante face ca termenul de ţesut să fie perceput ca o unitate biologică în care predomină atât legăturile histologice, cât şi funcţionale. În cazul ţesutului limfoid, predomină în special legăturile funcţionale între celule chiar dacă acestea sunt libere în ser sau limfă (1).

Nu toate celulele care au funcţii imune în organism fac parte din sistemul imun sau ţesutul limfoid. Există celule care sunt legate funcţional de sistemul imun într-o foarte mare măsură cum ar fi celulele dendritice, prezentatoare de antigen, care cu greu ar putea fi încadrate în ţesutul limfoid sau keratinocitele de la nivelul pielii care secretă interleukina-6, substanţă cu multiple acţiuni în sistemul imun şi care nu se pot considera ca făcând parte din sistemul imun sau ţesutul limfoid.

În esenţă, numai limfocitele pot fi considerate celule adevărat imune deoarece numai ele se pot diferenţia specific ca urmare a contactului organismului cu antigenul, au capacitatea de a memora contactul cu antigenul, de a diferenţia structurile self de non-self. Din acest punct de vedere, alte celule care sunt încadrate în sistemul imun au numai funcţii imune (foarte importante, de altfel, cum ar fi: creşterea activităţii de eliminare a antigenului, sau secreţia de molecule cu rol efector imun).

7.1 Organe limfoide

Organele limfoide care iau naştere prin organizarea ţesutului limfoid se clasifică în organe limfoide primare sau centrale (timusul şi măduva hematogenă) şi organe limfoide secundare sau periferice (ganglioni limfatici şi splină). Se impune însă precizarea că măduva osoasă hematogenă în care se produc majoritatea celulelor sanguine, inclusiv limfocitele, considerată organ limfoid primar, nu se poate spune că are structură de ţesut limfoid. De asemenea, în cazul organelor limfoide secundare există numeroase enclave de ţesut limfoid în

Scanned with OKEN Scanner

diverse locuri în organism care nu au structură de organ limfoid deşi, în esenţă, sunt formate ca structură din ţesut limfoid.

Organele limfoide primare (centrale). Măduva hematogenă. Formarea şi dezvoltarea hematiilor ca şi a celulelor albe are loc dintr-o singură celulă (celula stem, pluripotentă) la nivelul unui organ specializat care la adult este măduva roşie hematogenă. Aceste celule apar la 60 de zile de la fertilizare la nivelul sacului vitelin, iar în a treia lună de gestaţie celulele stem migrează la nivelul ficatului şi splinei care asigură hematopoieza, între luna a treia şi a şaptea de gestaţie. După această lună, măduva roşie hematogenă devine susă majoră de celule sanguine atât în viaţa fetală, cât şi după naştere (1, 2, 3).

Celula stem are particularitatea de a se diferenţia nu într-un singur tip de celule ci în mai multe tipuri sau căi de diferenţiere din care rezultă celule cu funcţionalităţi diferite: eritrocite, granulocite, monocite, mastocite, limfocite, megacariocite.

Iniţial, celula stem se diferenţiază în două direcţii respectiv linia mieloidă (celule progenitoare ale liniei mieloide) din care vor lua naştere celulele progenitoare pentru eritrocite, neutrofile etc. şi linia limfoidă care va genera celulele progenitoare pentru limfocitele T şi B (1).

La adult măduva hematogenă se găseşte în centrul cavităţilor osoase ale oaselor lungi unde există numeroase plexuri subendoteliale care derivă din arteriolele ce pătrund în cavitatea osoasă şi se ramifică radiar. Din aceste plexuri, converg către venele centrale numeroase capilare sinusoide în jurul cărora se găseşte o reţea de celule stromale în ochiurile cărora se dispun celule ale diverselor linii celulare care iau naştere în măduvă în diverse stadii de diferenţiere (4).

Aceste celule ajunse la un anumit stadiu de maturare trec în lumenul sinusoidelor, posibil să continue maturarea şi aici ulterior ajungând în torentul circulator sanguin.

Există numeroase citokine sau diverşi factori care pot acţiona în sensul creşterii sau scăderii producţiei de celule ale măduvei hematogene şi de asemenea pare să existe o influenţă apreciabilă a celulelor reticulare asupra celulelor progenitoare şi asupra maturării celulelor aflate în diverse stadii de diferenţiere. Multe citokine care influenţează măduva hematogenă sunt produse chiar de celulele stromale (IL-4, IL-6, IL-7, GM-SCF). De asemenea, alte citokine care apar în cursul răspunsului imun sau inflamator influenţează activitatea măduvei hematogene (1).

Este important faptul că celulele sanguine mature, cu excepţia limfocitelor B şi T şi parţial a monocitelor nu se divid, fiind distruse ca atare, ceea ce face ca să fie înlocuite după un anumit interval de timp, iar hematopoieza să fie un proces continuu de reînnoire a celulelor sanguine normale.

Timusul. Limfocitele produse la nivelul măduvei osoase în cursul hematopoiezei sunt celule care nu pot încă participa la răspunsul imun fiind necesar să sufere un proces de maturare fiziologică pentru a deveni imunocompetente (apte să participe la răspunsul imun). Maturarea (o adevărată "şcolarizare") are loc la mamifere în organele limfoide primare respectiv măduvă pentru limfocitele B şi timus pentru limfocitele T.

O parte din limfocitele produse în măduva hematogenă ajung în timus unde suferă un proces de maturare, devin imunocompetente, apte ca după ce părăsesc timusul să participe la răspunsul imun. Limfocitele care ajung şi se

Scanned with OKEN Scanner

maturează în timus se numesc limfocite T (timodependente). La om, timusul este un organ situat în mediastinul superior fin format în doi lobi. Ca structură, parenchimul timic este de tip limfoepitelial. Celulele epiteliale au prelungiri care formează o rețea în ochiurile căreia ajung limfocitele progenitor al celulelor T (pro T). Capsula fibroconjunctivală care încojoară timusul trimite în interiorul organului septuri conjunctive care împart timusul în lobuli poligonali. Un lobul are o parte corticală în vecinătatea capsulei și o parte medulară în centru. Corticala are o densitate mai mare de limfocite spre deosebire de medulară unde acestea sunt mai rare (5).

În esență procesul de maturare din timus al limfocitelor pro T constă în apariția (exprimarea) pe suprafața acestor celule a unor molecule cum ar fi antigenele CD4 și CD8 sau a unor receptori cum ar fi receptorul pentru antigen (TCR). Apariția acestor structuri pe suprafața celulei indică activitatea fiziologică a celulei, inducându-i o anumită funcționalitate, respectiv un anumit comportament sau status în cadrul sistemului imun (2).

Tot în timus, limfocitele pro T învață să recunoască antigenele de histocompatibilitate prin interacțiunea moleculelor CD4, CD8 și TCR cu moleculele MHC (2, 6).

Există o selecție pozitivă a acestor limfocite după cum există o selecție negativă a limfocitelor pro T care nu au reușit acest lucru. Se admite că acele clase de limfocite T care nu au învățat să recunoască moleculele self sunt distruse prin intermediul apoptozei (moarte celulară programată) proces ce permite unei celule să se autodistrugă înainte să își încheie ciclul de viață (1, 7, 8).

Alte puncte de vedere consideră că aceste clone de limfocite ar fi numai supresate, iar în anumite condiții ar putea deveni active ceea ce ar duce la apariția bolilor autoimune (1).

Maturarea celulelor pro T are loc datorită contactului cu celulele epitelioide ale timusului, dar și sub acțiunea a numeroși factori secretați în timus cum ar fi: α1timosina, α2timosina, thimopoietina și thimulina. O serie de citokine cum ar fi IL-1, IL-2, IL-6 și IFNγ produse tot de celulele epiteliale contribuie ca și timozinele la proliferarea și diferențierea limfocitelor pro T, proces care are loc în special în corticala lobulilor timici (1, 9).

Popularea timusului cu limfocite pro T produse de măduva hematogenă are loc în cursul vieții embrionare. În condiții speciale (iradierea timusului) de depopulare a timusului de celule pro T repopularea poate să se facă și în viața adultă. În cursul vieții adulte vor prolifera în timus și vor asigura producția continuă de limfocite T. La pubertate începe involuția timică (atât corticala, cât și medulara și producția de hormoni) proces asociat cu scăderea funcției imune (2, 9).

Organe limfoide secundare. Acest tip de organe limfoide sunt populate cu limfocite B și T care provin din circulația generală fiind deci limfocite care au luat contactul cu antigenul. Din acest tip de organe limfoide fac parte ganglionii limfatici și splina. Se mai adaugă și zonele de țesut limfoid difuz, neorganizat sub formă de organe limfoide cum ar fi țesutul limfocid de obicei submucos cel mai cunoscut fiind inelul Waldeyer de la nivelul amigdalelor palatine sau plăcile Payer din intestin (1).

Ganglionii limfatici. Sunt organe limfatice secundare, mici cu diametru de sub 1 cm dispuse pe traiectul vaselor limfatice de obicei în grupa de ganglioni. Au un înveliș capsular din care se desprind travee conjunctive spre interiorul ganglionar. Între spațiile dintre travee sunt dispuse limfocite, macrofage, celule dendritice. Morfologic ganglionul limfatic prezintă trei zone: corticală, paracorti-

Scanned with OKEN Scanner

cală şi medulară. În zona corticală conţine foliculi limfoizi cu centri germinativi (cercuri concentrice de limfocite în jurul unui centru în care se găsesc numeroase limfocite tinere-forme blastice) populat în special cu celule B . Centrul germinativ este locul de proliferare a limfocitelor B activate. Zona paracorticală conţine celule T şi celule dendritice care au migrat în ţesuturi. Zona medulară este mai puţin bogată în celule, dar aici se găsesc mai multe celule activate secretoare de anticorpi (6). Ganglionul limfatic conţine o foarte bogată reţea de vase limfatice şi sanguine. Fiecare ganglion posedă o zonă concavă pe unde vasele sanguine şi limfatice eferente părăsesc ganglionul şi o zonă convexă pe unde pătrund în ganglion vase sanguine şi limfatice aferente (1, 4, 9).

Ganglionii limfatici au mai multe funcţii. În primul rând funcţionează ca filtru şi control al limfocitelor care provin din ţesuturi dar şi din sânge. La nivelul ganglionilor limfatici are loc proliferarea limfocitelor (transformarea blastică) după contactul cu antigenul. Tot la acest nivel este posibil să aibă loc captarea antigenelor (1, 4, 8, 9).

Splina. Reprezintă cel mai mare organ limfatic secundar. Spre deosebire de ganglionii limfatici a căror funcţionalitate este legată numai de limfocite şi de captarea antigenelor tisulare, splina intervine şi în circulaţia eritrocitelor ca şi în captarea antigenelor din sânge (1).

Ca structură, splina este formată dintr-o capsulă conjunctivă care trimite spre interior numeroase trabecule conjunctive realizând o structură compartimentală. În interiorul compartimentelor există zona numită pulpă roşie şi zona denumită pulpă albă. Pulpa roşie reprezintă regiunea eritrocitară a splinei, fiind formată dintr-o multitudine de sinusuri venoase şi cordoane dintre sinusurile venoase în care se găsesc celule reticulare fixe şi macrofage dar şi eritrocite fiind locul unde eritrocitele bătrâne pot fi distruse, dar cu recuperarea fierului rezultat din degradarea hemoglobinei.

Pulpa albă conţine numeroase arteriole provenite din artera splenică în jurul cărora se dispune ţesutul limfoid. Imediat la nivelul acestor arteriole se găsesc limfocitele T, iar la periferie se găsesc limfocitele B dispuse sub formă de foliculi, unde se găsesc şi celulele dendritice şi macrofage. La nivelul acestei pulpe albe are loc stimularea antigenică şi proliferarea limfocitelor la nivelul centrilor germinativi ai foliculilor. În general, splenectomia este asociată cu scăderea rezistenţei la infecţii, mai accentuată la copil şi mai puţin accentuată la adult (1, 4, 10).

7.2 Celule

Limfocitele. Limfocitele reprezintă celulele de bază ale sistemului imun. Din punct de vedere histologic limfocitele reprezintă principalele componente celulare ale ţesutului limfoid. Din punct de vedere funcţional, limfocitele reprezintă celulele participante, dar şi realizatoare ale răspunsului imun, participând la toate fazele acestuia:

-recunoaşterea antigenului prin legarea acestuia de receptorii dispuşi pe limfocite;

-diferenţierea şi maturarea celulelor (limfocitelor) stimulate să funcţioneze la întreaga lor capacitate;

-răspunsul la antigen (moleculă sau celulă) prin diverse metode;

-stabilirea unei memorii imunologice.

Scanned with OKEN Scanner

Realizarea acestor funcţii nu se face de către o celulă limfocitară sau de către un mic grup de celule limfocitare, ci există în cadrul acestui mare grup de celule o adevărată populaţie de celule specializată în funcţie de activitatea pe care o desfăşoară în cadrul sistemului imun.

Astfel toate limfocitele provin din celula stem unipotentă şi celula progenitor a liniei limfoide: limfocitele T, limfocitele B şi celulele nule (non T/non B) (1).

Limfocitele B iau naştere şi se maturează în măduva osoasă hematogenă, în timp ce limfocitele se maturează în timus. Ulterior, ambele tipuri de limfocite ajung în sânge şi organele limfoide secundare.

Toate aceste tipuri de celule sunt identice din punctul de vedere histologic, sunt mici (6-7 μ diametru), mobile şi nu au funcţii fagocitare. Histologic sunt cunoscute sub numele de limfocite mici, prezentându-se ca celule cu un nucleu mare, cu citoplasmă cu puţine mitocondrii şi un reticul endoplasmic redus. Această descriere reprezintă de fapt limfocitele în faza G0 (de repaus a ciclului celular). Interacţiunea limfocitelor T şi B cu antigenul asociată cu alţi factori face ca aceste limfocite să intre în alte faze ale ciclului celular (G1,S, G2 M) schimbându-şi caracterele histologice. Astfel limfocitele îşi măresc diametrul (15-20 μ), citoplasma devine abundentă şi organitele celulare mai complexe. Este faza blastică a acestor celule, celula putând să se transforme ulterior într-o celulă efectoare a răspunsului imun sau într-o celulă de memorie.

Diferenţa între celulele T, B şi limfocitele nule rezultă din moleculele de pe suprafaţa lor, prezenţa unor molecule sau antigene (fiind descoperite cu ajutorul anticorpilor monoclonali) orientând celula către o anumită funcţionalitate. Aceste antigene de pe suprafaţa celulelor sistemului imun (nu numai limfocite) au fost denumite grupe de diferenţiere (CD - *clusters of differentiation*) şi în anul 1988 erau identificate în jur de 166 de antigene. În cursul diferenţierii, fiecare celulă care va deveni limfocit T, limfocit B sau limfocit nul va suferi o rearanjare genetică care va duce la apariţia pe suprafaţa sa a receptorilor (antigenelor) ce o caracterizează. Celulele descendente din celule cu antigenele fixate pe membrană vor exprima şi ele aceleaşi tipuri de antigene specifice (1, 11).

7.2.a Limfocitele T

Limfocitele T reprezintă principalele celule ale sistemului imun participând direct la răspunsul imun celular şi indirect (modulând) la răspunsul imun umoral. Totodată reprezintă baza morfologică a memoriei imunologice.

Principalele antigene ce se găsesc pe limfocitele T sunt receptorul pentru antigen (TCR), antigenele CD3, CD4 şi CD8.

Spre deosebire de limfocitele B, limfocitele T nu utilizează ca receptori pentru antigen imunoglobulinele, ci o structură distinctă numită receptor pentru antigen (TCR). În compoziţia receptorului pentru antigen intră patru lanţuri polipeptidice notate α,β,γ,δ. Pe un receptor se găsesc numai două lanţuri fie α,β, fie γ,δ. Majoritatea limfocitelor T (95%) au receptori de tip αβ fiind, în general, limfocite T circulante.

Receptorii α, γ, δ se găsesc în special pe limfocitele T citotoxice. Lanţul polipeptidic γ există sub două forme: 1 şi 2. Fiecare lanţ α,β,γ,δ are un domeniu imunoglobulinic constant şi un domeniu imunoglobulinic variabil. Lanţurile se asociază două câte două, formând o structură transmembranală. La nivelul

Scanned with OKEN Scanner

domeniilor variabile lanţurile se asociază necovalent formând un situs de legare pentru antigen, asemănător situsului pentru antigen al imunoglobulinelor. Acest situs recunoaşte şi leagă antigenul. Fiecare limfocit T posedă un singur tip de receptor pentru antigen (receptori diferenţiaţi între ei prin structura domeniilor variabile) care poate recunoaşte şi lega un singur determinant antigenic (1, 12, 13).

Antigenele CD3. Activitatea receptorului pentru antigen de pe suprafaţa limfocitelor T este completată cu molecule CD3. Acest antigen este format din patru lanţuri polipeptidice aparţinând tot superfamiliei imunoglobulinelor, având un domeniu extracelular de tip imunoglobulinic. Receptorul pentru antigen nu poate fi exprimat pe suprafaţa celulelor decât în prezenţa CD3, iar CD3 nu poate fi exprimat pe suprafaţa celulelor T decât în prezenţa receptorului pentru antigen. Moleculele CD3 dau o anumită stabilitate receptorului pentru antigen şi sunt implicate în transmiterea semnalului de transducţie, în momentul în care receptorul pentru antigen se cuplează cu antigenul.

Este foarte important faptul că receptorul pentru antigen al limfocitelor T nu se poate cupla cu antigenul decât dacă acesta este prezentat de către o celulă prezentatoare de antigen. Astfel receptorul pentru antigen se leagă specific cu antigenul, dar şi cu moleculele aparţinând complexului major de histocompatibilitate de pe suprafaţa celulei prezentatoare de antigen.

Antigenele CD4 şi CD8 (subpopulaţii limfocitare). Aceste două antigene, CD4- o glicoproteină de 60 KD şi respectiv CD8 un heterodimer de natură glicoproteică de 72 KD definesc două subpopulaţii de limfocite T: o subpopulaţie de limfocite T care prezintă pe suprafaţa celulară antigene CD4 (CD4+) şi o populaţie care prezintă antigene CD8 (CD8+). În cursul evoluţiei intratimice, limfocitele trec prin mai multe stadii: iniţial toate limfocitele sunt CD4- şi CD8- apoi devin CD4+ şi CD8+, ulterior devenind CD4+ CD8- ca, în final, o parte să devină CD4- CD8+ . Subpopulaţia de limfocite CD4+CD8- recunoaşte antigenul prezentat numai asociat cu moleculele din clasa a II-a a MHC în timp ce subpopulaţia limfocitară CD4-CD8+ recunoaşte antigenul numai asociat cu moleculele de clasa I a MHC. Limfocitele CD4+ se găsesc în sânge în proporţie de două treimi, iar limfocitele CD8+ o treime. Aproximativ 5-10% din limfocitele sanguine sunt CD4-CD8- (1, 12, 13).

Subpopulaţia de limfocite CD4+ (limfocite T helper). Aceste celule iniţiază răspunsul imun prin proliferare şi ajută celulele B şi celelalte celule T (T citotoxic) la îndeplinirea funcţiilor în răspunsul imun şi inflamator. Limfocitele T helper activate produc o multitudine de citokine care sunt necesare pentru activarea, proliferarea şi diferenţierea tuturor celulelor implicate în răspunsul imun. Aceste citokine acţionează chiar şi asupra celulelor T helper. S-au identificat până în prezent două subseturi de limfocite T helper. Ambele subseturi exprimă pe suprafaţa lor antigene CD4+, dar există diferenţe în ceea ce priveşte citokinele secretate. Astfel subsetul Th1 facilitează/ajută limfocitele T citotoxice în exercitarea funcţiilor, ajută limfocitele B să producă imunoglobuline din izotipul IgG2a. Limfocitele Th1 produc preponderent interleukina 2, factorul alfa de necroză a tumorilor şi interferon gamma. Limfocitele Th1 participă la hipersensibilitatea de tip întârziat, dar este neclar dacă acest tip de subset este distinct de Th1 sau sunt chiar limfocitele Th1. Prin interferonul de tip gamma pe care îl secretă, limfocitele Th1 diminuă activitatea subsetului Th2. Limfocitele Th2 acţionează în acelaşi mod pe limfocitul B, dar citokinele secretate sunt în special: IL-4, IL-5, IL-6, IL-10. Prin intermediul citokinelor IL-4 şi IL-10, limfocitele

Scanned with OKEN Scanner

Th2 diminuă activitatea Th1. Totodată Th2 activează proliferarea și funcțiile mastocitelor și eozinofilelor.

Subpopulaţia CD8+. Există două subseturi de limfocite T purtătoare de antigene CD8: limfocitele T citotoxice (Tc) și limfocitele T supresoare (Ts). Tc pot liza alte celule pe care acestea le identifică ca alterate (infecții, transformare) prin contact direct. Activarea acestor celule se face prin interacțiune directă dintre celule și complexul antigen-molecule MHC de clasa I necesitând și prezența mai multor limfokine. În cazul apărării antivirale unele peptide virale se combină cu antigenele MHC de clasa I. Complexul astfel format este recunoscut de receptorul pentru antigen de pe limfocitele CD8+ asociat cu moleculele CD8, ducând la liza celulei infectate. O altă categorie de limfocite CD8+ e reprezentată de limfocitele Ts cu rolul de a ține răspunsul imun între anumite limite. Ele diminuă răspunsul imun când stimularea antigenică diminuă. S-a descoperit însă că și o serie de limfocite CD4+ (Th1) ar avea această funcție ceea ce a făcut ca să existe puncte de vedere care contestă existența sau importanța subsetului Ts. Indiferent de aceste puncte de vedere raportul între limfocitele CD4+ și cele CD8+ (citotoxice/supresoare) în sângele periferic este de 2:1.

O altă categorie controversată de limfocite T o reprezintă limfocitele TDTH care ar fi considerate un subset al Th1. Aceste celule sunt CD4+ și recunosc antigenele de clasa a II-a a MHC, produc citokine care activează și atrag macrofagele. Activarea macrofagelor nu este specifică pentru un anumit antigen și produce o inflamație locală cu răspuns inflamator la 24-72 ore. În acest mod, par implicate în reacția de hipersensibilitate întârziată (14, 15).

O categorie de limfocite T este repezentată de celulele care au receptorul pentru antigen cu lanțuri de tip δ,γ. Aceste celule nu exprimă nici CD4 nici CD8 sau foarte rar CD8. Se pare că aceste celule recunosc mai ușor antigenul, fără o prelucrare prealabilă sau cu o prelucrare sumară. Rolul lor în organism nu este încă suficient cunoscut (1, 13).

Limfocitele T de memorie. Acestea au fost considerate fie o subpopulație de limfocite T distincte care prezintă pe suprafața lor antigenul CD44 și în special CD45, fie aparținând limfocitelor CD4+(Th1). Indiferent cum sunt clasificate se cunoaște faptul că aceste celule iau naștere în cursul răspunsului imun (răspunsul imun ducând la apariția de elemente efectoare și celule de memorie). Nu este însă cunoscut mecanismul intim de generare a memoriei imunologice de către un anumit antigen ca și menținerea capacității de memorie a acestor celule respectiv menținerea lor în faza G0 a ciclului celular pe perioade de ani de zile.

În afară de antigenele amintite TCR, CD3, CD4, CD8 care sunt definitorii pentru activitatea limfocitelor T, acestea prezintă o multitudine de receptori dintre care cei mai importanți sunt: CD2 (participă la activarea celulelor T și la fenomenul de rozetare al acestora), antigenul CD28 (receptori care inițiază și reglează trasducția semnalului spre interiorul celulei pe o cale diferită de receptorul pentru antigen), antigenul CD45 (molecula care activează tirozin- fosfatazele), antigenul CD44 (cu rol în adeziunea celulară) (1).

O categorie specială o reprezintă moleculele de adeziune. Adeziunea a două celule aparținând sistemului imun este foarte importantă deoarece prin adeziune se stabilizează cele două celule aflate în contact permițând receptorilor acestor celule o cuplare optimă.

Există molecule speciale, adevărate sisteme, care stabilizează contactul dintre celule. Nu se știe însă dacă, prin cuplarea a două molecule de adeziune

Scanned with OKEN Scanner

de pe celule diferite, se declanşează un semnal (sau anumite modificări în interiorul celulei) sau moleculele de adeziune funcţionează numai ca nişte ancore pentru cele două celule (1, 16).

Un sistem de adeziune îl constituie sistemul LFA-1/ICAM 1 şi ICAM 2/LFA-1 este o moleculă situată pe suprafaţa celulelor (limfocite T, limfocite B, monocite, macrofage, polimorfonucleare) activate. LFA-1 se cuplează cu molecule ICAM (*intercellular adhesion molecule*-moleculă de adeziune intercelulară) care se găsesc atât pe celule cu rol imun cât şi pe alte tipuri celulare. În cazul limfocitelor T cuplarea LFA-ICAM duce la facilitarea recunoaşterii antigenelor şi a contactului antigen/receptor pentru antigen, iar în cazul polimorfonuclearelor la aderenţa acestora la celulele endoteliale activate, etapă obligatorie pentru trecerea acestor celule în interiorul ţesuturilor prin diapedeză. Un alt sistem de aderenţă îl constituie VLA (*very late activation antigen* - antigen al fazei de activare lente)/VCAM 1. Antigenul VLA este exprimat pe limfocite târziu la 2-3 săptămâni de la stimularea antigenică. Formele VLA-4, VLA-5, VLA-6 sunt exprimate pe celulele T de memorie, funcţionînd ca receptori pentru proteinele matricei extracelulare dar şi ca molecule de adeziune intracelulară. Ligandul specific pentru VLA-4 este VCAM. Prezenţa VLA-4 pe limfocitele de memorie permite acestor celule T să adere la celulele endoteliale care exprimă pe suprafaţa lor VCAM. Dar ca limfocitul T să adere la matricea extracelulară sau la celulele endoteliale trebuie ca acestea să fie activate (activare antigen dependentă sau antigen independentă în cazul limfocitelor T). Prin adeziune se poate explica fenomenul de homing (*home*- acasă) care constă în faptul că limfocitele migrează în mod preferenţial spre anumite zone ale organismului atunci când părăsesc circulaţia generală. De exemplu, o categorie de limfocite T şi B migrează preferenţial spre piele (1, 10).

7.2.b Limfocitele B

Limfocitele B sau bursodependente se găsesc în circulaţia periferică în proporţie de 5-15% din totalul limfocitelor circulante. Numele de limfocite B provine de la denumirea unui organ găsit numai la păsări, bursa Fabricius situată lângă cloacă. Maturarea limfocitelor B la om are loc la nivelul măduvei roşii hematogene.

Spre deosebire de limfocitele T, limfocitele B prezintă pe suprafaţa membranală numeroase imunoglobuline inserate pe membrană prin capătul lor carboxil terminal. Este foarte important faptul că fiecare celulă B (sau clonă de celule B) exprimă pe suprafaţa ei imunoglobuline dintr-o singură specie, capabile să recunoască şi să lege numai un singur epitop. Imunoglobulinele dispuse pe limfocitele B se pot cupla şi singure cu epitopul antigenului pe care îl recunosc. Proliferarea limfocitelor B are loc atunci când imunoglobulinele de pe suprafaţa limfocitului B se cuplează cu antigenul, dar la care se adaugă acţiunea limfocitului T helper. Proliferarea limfocitelor B duce la apariţia de celule care secretă anticorpi (plasmocite) specifici. Se spune că antigenul îşi induce singur producţia de anticorpi specifici. Un singur limfocit B conţine pe suprafaţa sa membranală în jur de 10^5 molecule de anticorpi identici (1, 15).

În afară de anticorpi pe suprafaţa limfocitelor T se găsesc mai multe tipuri de antigene: antigenul CD40 (heterodimer format din două lanţuri polipeptidice cu rol în receptarea semnalelor care sunt elaborate de limfocitul T helper), CD23 (receptorul de joasă afinitate pentru IgE), CD22 (receptor pentru fracţiunea C3 a

Scanned with OKEN Scanner

complementului), molecule din clasa a II-a a MHC, molecule de adeziune ca: L-selectina, LFA-1, ICAM.

Există și în cazul limfocitelor B fenomenul de homing, dar de o mai mică amploare.

Limfocitele B nu au subpopulații limfocitare de tipul limfocitelor T. S-au identificat însă limfocitele pre B care există numai în măduva osoasă hematogenă ca și celule "B virgine" care reprezintă un stadiu între celulele pre B și limfocitele B mature. Aceste limfocite B virgine au asimilat pe suprafața lor anticorpi de tipul IgM, dar nu au capacitatea de a recunoaște antigenul.

Se consideră că există și limfocite B de memorie localizate la nivelul ganglionilor limfatici în centri germinativi. Aceste celule ar avea o viață mult mai lungă (ani de zile) și exprimă pe suprafața lor imunoglobuline de tip IgG și IgA. Limfocitele B de memorie apar numai în cazul stimulării cu antigene timodependente (13, 16).

În afară de rolul de celulă secretoare de anticorpi limfocitul B poate funcționa ca celulă prezentatoare de antigen. Este un rol minor al acestor celule și până în prezent nu au fost identificate categorii de limfocite B la care această funcție să fie mai dezvoltată. O serie de antigene pătrunse în organism se leagă de imunoglobulinele de pe limfocitele B. Complexul antigen-anticorp este endocitar, prelucrat în reticulul endoplasmic și asociat cu moleculele MHC de clasa a II-a și expus pe suprafața celulelor după care este prezentat limfocitelor T helper. Acest proces se întâlnește în special în răspunsul imun umoral (1, 10, 15).

Celulele nule. În afară de limfocitele T și B există o categorie de celule care nu aparțin nici uneia dintre aceste categorii deoarece nu posedă receptori pentru antigen nici de tip imunoglobulinic nici receptori pentru antigen ca ai limfocitelor T. Aceste celule, care reprezintă aproximativ 5% din totalul celulelor circulante sunt celule K (*killer*-ucigașe), celule NK (*natural killer*-natural ucigașe), celule LAK (*limphokine activated killer*-celule ucigașe activate de limfokine) și celule LGL (*large granular lymphocytes*-limfocite granulare mari). Este foarte posibil ca ultimele două categorii (celulele LAK și LGL) să fie forme activate de celule K și NK (1, 13).

Celulele K recunosc cu mare afinitate, prin receptori specifici fragmentul Fc de pe IgG. Dacă antigenul se găsește pe suprafața unei celule și este legat de anticorpi specifici celulele K se leagă de anticorpii respectivi și pot liza celula prin contact direct.

Fenomenul a fost denumit ADCC (*antibody dependant cellular cytotoxicity*-citotoxicitate celulară dependentă de anticorpi). Acțiunea celulei K nu este specifică pentru un anumit antigen celula K recunoaște numai fragmentul Fc de pe anticorp specific pentru un anume antigen.

Celula NK este implicată în special în imunitatea antitumorală și antivirală. Aceste celule sunt capabile să recunoască și să distrugă o celulă tumorală. Modul de recunoaștere al celulei tumorale nu este cunoscut, dar se pare că este independent de MHC. Oricum celulele NK fac o netă distincție între celulele normale ale organismului și celulele tumorale. Celulele NK sunt activate de interferon (în special cel gamma) și IL-2 (1, 13).

Celulele LAK reprezintă un grup de celule care provin din stimularea repetată cu IL-2 a celulelor NK sau a unor fracțiuni (grupări) de celule NK, sau din alte tipuri de celule limfoide. Au o importantă activitate antitumorală care pare dependentă de populația de limfocite din care provin, dar și de modul de activare realizat de interleukina 2 (1, 10).

Scanned with OKEN Scanner

7.2.c Celule prezentatoare de antigen

Receptorul pentru antigen al limfocitelor T nu poate recunoaşte un antigen "liber" în forma sa naturală. Numai în cazul în care acest antigen este prelucrat, asociat cu molecule MHC şi prezentat limfocitelor T are loc recunoaşterea acestui antigen ceea ce determină o suită de fenomene care duc în final la distrugerea antigenului.

Celulele care realizează prelucrarea şi prezentarea antigenului se numesc celule prezentatoare de antigen. Există mai multe tipuri de celule cu această funcţie, unele numite celule auxiliare (din punctul de vedere al răspunsului imun) la care această funcţie este mai mult sau mai puţin importantă. Unele celule nu numai că prezintă antigenul celulelor T dar, în final, după elaborarea răspunsului imun, devin şi celule efectorii, participând la degradarea şi îndepărtarea antigenului. Privind însă prin prisma sistemului major de histocompatibilitate toate celulele sunt celule prezentatoare de antigen deoarece exprimă pe suprafaţa lor molecule MHC.

Cele mai importante celule cu funcţii de celule prezentatoare de antigen sunt: monocitele (macrofage), celule dendritice, limfocitele B, celulele Kupffer hepatice.

Monocitele. Aceste celule provin din măduva hematogenă de unde ajung în sânge sub formă de monocite circulante (formă aflată în repaus relativ) de unde pătrund în ţesuturi nivel la care se numesc macrofage. Pe suprafaţa macrofagului există numeroşi receptori ceea ce îl face să reacţioneze cu numeroase molecule: complexe antigen-anticorp, complement, diverse proteine de pe suprafaţa celulelor bacteriene, molecule pe care macrofagul le fagocitează şi le degradează, ceea ce reprezintă principala funcţie a macrofagelor. Până la un punct, aceeaşi soartă o au şi antigenele pătrunse în organism fiind endocitate de macrofag sunt degradate enzimatic în fragmente, acestea sunt asociate cu moleculele MHC şi readuse la suprafaţa celulei pentru a fi recunoscute de receptorul pentru antigen al limfocitelor T. În cursul acestui proces macrofagele elaborează o serie de factori (prostaglandine, leucotriene, PAF) care modulează răspunsul imun la diferite nivele, acţionând şi asupra altor macrofage. Pentru a realiza endocitarea antigenului, macrofagul trebuie activat, proces deosebit de complex în care sunt implicaţi numeroşi factori cum ar fi: leucotrienele, o serie de citokine, lipopolizaharidele bacteriene etc. (1, 17).

Celulele dendritice. Sunt celule cu funcţie principală prezentarea antigenului, dar au şi capacitatea redusă (diminuată) de fagocitare. Se caracterizează prin prezenţa unor prelungiri foarte lungi citoplasmatice care pătrund printre celulele învecinate. Celulele dendritice se găsesc în organism în numeroase locuri, organe nelimfoide, organe limfoide, sânge. După contactul cu antigenul în ţesuturi, celulele dendritice migrează în organele limfoide cele mai apropiate unde prelucrează şi prezintă antigenul limfocitelor. La nivelul pielii, celulele dendritice sunt denumite celule Langerhans şi se găsesc în general în stratul spinos fiind implicate în special în captarea antigenelor ca reuşesc să traverseze stratul cornos al pielii (normal sau alterat) (1, 10).

Limfocitele B. Datorită moleculelor de anticorpi de pe suprafaţă aceste celule pot capta antigene pe care să le prezinte limfocitelor T mai ales că exprimă pe suprafaţa lor numeroase molecule (numărul acestora crescând când sunt activate) din clasa a II-a a MHC (15).

Scanned with OKEN Scanner

Există o serie de celule care pot avea rol de celule prezentatoare de antigen fără însă ca această capacitate să fie una dintre funcțiile lor principale. Este cazul celulelor endoteliale care exprimă pe suprafața lor molecule MHC, molecule de adeziune și se consideră că au capacitatea de a prezenta antigenul limfocitelor T și B. În țesutul nervos astrocitele pot avea capacitatea de a prezenta antigenul limfocitelor T și B. În ambele cazuri este necesar ca aceste celule să fie activate de obicei prin intermediul citokinelor, ele însele fiind și producătoare de citokine. Alte celule cum ar fi polimorfonuclearele neutrofile au un rol controversat ca celule prezentatoare de antigen (1).

7.2.d Alte celule implicate în răspunsul imun

O serie de celule prezente în sânge dar și în țesuturi cum ar fi mastocitele, bazofilele, sau eozinofilele prezintă din punct de vedere imunologic o dublă funcție: sunt implicate în reglarea răspunsului imun dar au și funcții de celule efectoare. Aceste celule pot elibera o serie de citokine care modulează răspunsul imun dar pot elibera și substanțe biologic active care acționează pe diverse structuri ale organismului (mediatori) cu acțiuni extrem de diverse (1).

Mastocitele. Din punct de vedere histologic, mastocitele umane sunt celule cu diametru cuprins între 9 și 12 µm cu nuclei ovalari, nesegmentați, situați la poli și citoplasmă bogată în granule metacromatice. La mastocitele umane granulațiile realizează jumătate din volumul citoplasmei și o mare parte în greutatea celulei (18).

În funcție de localizarea lor, mastocitele se împart în mastocite situate în mucoase (Mc) și mastocite situate în țesutul conjunctiv și seroase (Mtc). La om, diferențierea acestor două tipuri se face în special prin compoziția în proteaze. Astfel, mastocitele din mucoase conțin numai (sau în cea mai mare parte) triptază, iar cele din țesutul conjunctiv și seroase triptază, chimază, carboxipeptidază și catepsina G, granulele ambelor tipuri de mastocite conțin histamină și heparină. Din punctul de vedere morfologic, mastocitele din mucoase au o formă și o greutate mai redusă decât cele din țesutul conjunctiv (Tabelul 1).

TABELUL 1

Distribuţia mastocitelor TC şi a mastocitelor T în ţesuturi (Middleton E., 1998)

Distribuţie	*Mastocite TC*	*Mastocite T*
Piele	++	-
Submucoasa intestinală	++	+++
Mucoasa intestin subțire	+	++
Peretele alveolar	-	++
Bronşii/bronşiole	+	++
Mucoasa nazală	++	++
Conjunctive	++	+
Sinovia	++	-
Perete vascular	++	-
Cord	++	+

Scanned with OKEN Scanner

După origine, mastocitele provin dintr-un precursor comun cu al celorlalte tipuri de celule sanguine de unde ajung în sânge și țesuturi. Împreună cu bazofilele ajung în circulația generală într-un procent în jur de 1% din totalul celulelor sanguine. În țesuturi, numărul lor este crescut de mai multe ori în caz de inflamație a țesutului respectiv. Există conceptul de heterogenitate a celulelor mastocitare care consideră că acestea pot prezenta aspecte variabile fenotipic (morfologic), histochimic, al conținutului în mediatori precum și în ceea ce privește răspunsul la medicamente și stimuli de activare. Este posibil ca cele două tipuri de celule mastocitare să exprime aceeași celulă dar în condiții diferite de mediu tisular. Condițiile microambientale sunt importante pentru ambele subtipuri de mastocite. Astfel s-a observat că preparatele care conțin atât mastocite din mucoase cât și din țesutul conjunctiv, prezintă o degranulare mai accentuată sau mai puțin accentuată în funcție de locul (organul) de unde au fost recoltate, de condițiile patologice ale organului respectiv și chiar de depresia sau proliferarea acestor celule în mediul de cultură (1, 18).

Principala funcție a mastocitelor o reprezintă eliberarea de mediatori respectiv substanțe cu o puternică acțiune biologică. Principalii mediatori preformați eliberați de mastocite sunt: histamina, alfa și beta triptaza, heparina, condroitin sulfatul A și B, eliberați de mastocitele din mucoase, iar mastocitele tisulare eliberează histamină, alfa și beta, triptază, chimaza, carboxipeptidaza, catepsina G, heparină, condroitin sulfatul A și B. Dintre mediatorii formați ambele tipuri de mastocite eliberează leucotriena C4 , leucotriena B4, prostaglandina 2. Dintre citokine, mastocitele eliberează TNF-α; IL-4, IL-5, IL-6, IL-13. Eliberarea de mediatori se realizează prin mai multe procese, principalul fiind degranularea care are loc în urma activării acestor celule (18).

Activarea mastocitului ca și a bazofilelor se face pe calea receptorilor de tip Fc (FcεR1) care se găsesc pe suprafața acestor celule. Se consideră că ar exista un număr de 104-105 receptori FcεR1 pe suprafața unui mastocit. Degranularea apare ca răspuns de tip doză/efect la activarea unui procent de 1-15% din totalul acestor receptori. Receptorul FcεR1 are patru subunități polipeptidice α, β și două lanțuri γ. Lanțul α se prinde de porțiunea Fc a anticorpilor de tip IgE. Lanțul β servește ca amplificator al semnalului de transducție, iar cele două lanțuri γ transmit semnalul de transducție în interiorul mastocitului. La șoarece deficiența lanțului alfa împiedică desfășurarea reacțiilor anafilactice (19).

Pe lanțurile din care este alcătuit FcεR1 există porțiuni care constituie imunoreceptori pentru diferite enzime care au rolul să declanșeze și să amplifice semnalul de transducție care va duce la o serie de procese ce în final vor realiza degranularea mastocitelor. Un exemplu îl constituie receptorul ITAM *(imunoreceptor tyrosine àctivation motive)* care se găsește numai pe lanțul γ și parțial β, subunități care sunt fosforilate rapid după cuplare. De asemenea receptorul Lyn (Lynkinaza) este asociat cu lanțul β și γ.

Inițial receptorii FcεR1 sunt cuplați cu porțiuni Fc ale anticorpilor de tip IgE, fără care nu se ajunge la degranularea mastocitelor sau a bazofilelor. Cuplarea moleculei de IgE cu un antigen specific bivalent sau multivalent duce la declanșarea semnalului de transducție, cu o serie de evenimente celulare ca: metilarea fosfolipidelor de membrană, declanșarea unui influx de calciu, activarea fosfocreatinkinazei, creșterea nivelului AMPc care are loc într-un timp extrem de scurt 30-40 secunde. Pentru a se realiza degranularea este nevoie ca antigenul să lege concomitent o punte (cel puțin doi receptori) de pe suprafața mastocitelor.

Scanned with OKEN Scanner

Se consideră că AMP ciclic are un rol important ca mesager secund în realizarea cuplării proceselor de activare și secreție de mediatori, respectiv activarea adenil-ciclazei pare să fie legată de activarea FcεR1. Cantitățile cunoscute de AMP ciclic realizate prin $PGD_2\beta$ agoniști nu au avut efect asupra secreției de mediatori. Totuși, tratamentul mastocitelor pulmonare umane cu β agoniști care blochează și PGD2 inhibă secreția de mediatori (21).

Procesul de eliberare de mediatori depinde într-o foarte mare măsură de ionii de calciu. Stimularea antigenică IgE mediată mastocitelor duce la creșterea calciului ionic intracelular atât prin aflux din exterior, cât și prin mobilizarea rezervelor din interiorul celulei, fapt mai evident la mastocite decât la bazofile (22).

Moleculele mari cum ar fi cele de polen realizează ușor această legătură, moleculele mai mici cum ar fi cea de penicilină trebuie atașate la o proteină carrier pentru a putea realiza degranularea mastocitului (18).

Degranularea propriu-zisă se face prin unirea granulelor mici în granule mari care se deschid spre exterior eliberând mediatori preformați într-un interval de 5-10 minute. Tot acest proces este consumator de energie și dependent de temperatură. Deși pe fiecare mastocit se găsesc extrem de multe molecule de IgE, este suficient ca numai câteva sute de perechi de molecule de IgE să fie legate de antigen pentru a se declanșa degranularea și eliberarea mediatorilor (18).

Există posibilitatea ca mastocitele și bazofilele să se degradeze pe cale neimună, fără participarea IgE. O serie de substanțe ca: lectinele multivalente (concanavalina A), morfina, substanțe proteice derivate din eozinofile, unele neuropeptide pot perturba membrana bazofilelor și mastocitelor ducând la degranulare cu eliberare de mediatori. Aceste substanțe acționează numai asupra mastocitelor din piele și nu din plămâni (1, 18). Există însă și factori "speciali" de eliberare a histaminei cum ar fi factorul de eliberare a histaminei care acționează printr-un mecanism independent sau dependent de IgE. Există substanțe care pot inhiba eliberarea de histamină. Cromoglicatul disodic are o asemenea acțiune, dar deși folosit în terapeutică se pare că acțiunea lui este destul de redusă mai ales asupra mastocitelor recoltate din lavaj bronhoalveolar (23). Dexametazona inhibă se pare cu mai mult succes (in vitro) activarea și secreția mastocitelor, dar nu și a celor din plămân (18). Din punctul de vedere patogenic mastocitele sunt implicate în reacțiile de hipersensibilitate ca și o serie de afecțiuni în care s-a constatat o mărire a numărului lor: fibroză, arterite.

Bazofilele. Bazofilele sunt celule de 5-7 μm cu nucleu multilobular, cu citoplasmă cu numeroase granule secretorii. În sânge, unde se găsesc în proporție de sub 1% din totalul celulelor sanguine se găsesc sub două forme: o populație predominentă formată din bazofile cu granule mari, rotunde în care se observă un număr variabil de cristale Charcot-Leyden și o populație de bazofile mai puțin frecvente cu granule mici, perinucleare și densitate omogenă. Granulele au caracter bazofil la colorațiile obișnuite ceea ce a determinat, în ansamblu, denumirea lor ca bazofile.

Bazofilele nu au activitate fagocitară, dar exprimă pe suprafața lor mai multe tipuri de receptori. În primul rând, exprimă ca și mastocitele, receptorul de mare afinitate pentru imunoglobulina E- FcεR1. Se consideră că există 5 000-1 000 000 de asemenea receptori pentru fiecare bazofil, numărul acestor receptori fiind corelat cu nivelul seric al IgE. Spre deosebire de mastocit nu s-au detectat receptori de joasă afinitate pentru IgE. S-a identificat un receptor pentru IgG de tipul FcγR2 (CD32) și un receptor pentru IgA respectiv FcαR (CD 89).

Scanned with OKEN Scanner

Receptorul pentru IgE are aceeaşi funcţie ca şi în cazul mastocitelor cuplându-se cu antigenul şi realizând, în final, degranularea cu eliberare de mediatori. Semnificaţia celorlalţi doi receptori nu este cunoscută încă. S-a considerat că anticorpii de izotipul IgG ar putea participa sau declanşa o reacţie alergică tocmai prin cuplarea cu acest tip de receptori (1, 2, 4). O serie de studii consideră însă că se realizează un complex de tipul IgE-IgG care se leagă de receptori Fc. De altfel, receptorii de tipul FcεR1 se găsesc pe mai multe tipuri de celule nu numai pe mastocite şi bazofile. Se găsesc pe monocite şi macrofage, celule Langerhans, celule dendritice şi eozinofile. Diferă însă numărul de receptori exprimat. Astfel, pe bazofilele din sânge FcεR1 este exprimat de 500 ori mai mult decât pe mastocite indiferent dacă subiectul este atopic sau nu (20, 25). Recrutarea acestor celule în focarul inflamator duce la creşterea semnificativă a numărului de receptori de tip FcεR1.

Bazofilele exprimă pe suprafaţa lor receptori pentru mai multe tipuri de citokine care pot influenţa activitatea acestor celule. În general exprimarea receptorilor pentru citokine de către bazofile constituie un răspuns la acţiunea citokinelor, fie a aceleiaşi citokine, fie a altor tipuri de citokine. Citokine ca IL-3, IL-5 şi factorul stimulator al coloniilor de granulocite-macrofage (GM-CSF) IL-8, interferonul gamma, induc diferenţierea bazofilelor şi secreţia de mediatori. Alte citokine ca IL-1 beta poate conduce la secreţia de histamină numai în anumite condiţii. Bazofilele exprimă receptori şi pentru chemokine (familia C-CR1, 2, 3). Există pe suprafaţa bazofilelor receptori şi pentru anumite fracţiuni ale complementului: C3, C4, C3a (24, 26). De asemenea, pentru funcţia de adeziune bazofilele prezintă pe membrana celulară LFA-1; VCAM-1. Interleukina-4 creşte expresia VCAM-1 pe suprafaţa bazofilelor la celulele endoteliale. Ca şi alte celule sanguine, activarea bazofilelor este urmată de expresia de molecule de adeziune şi creşterea capacităţii de a se fixa de endoteliul vascular şi ulterior de ţesuturi. Recrutarea bazofilelor din sânge spre ţesuturi se realizează prin intermediul unor factori chemotactici ca: fracţiunea C5a a complementului, chemokinele din familia C-C, factorul RANTES (*regulated on activation normal T cell expressed and selected*-reglator al activării celulelor T normal exprimate şi selectate) factori secretaţi de macrofage (24).

Activarea bazofilelor se face prin intermediul anticorpilor de tip IgE care leagă antigenul într-un mod asemănător cu activarea mastocitelor. In vitro, ca şi în cazul mastocitelor, se poate obţine activarea bazofilelor prin anticorpi anti-IgE, având structură de imunoglobulină G. Aceşti anticorpi au putut fi detectaţi la subiecţi în puseu urticarian sau în boli cu complexe imune. Prezenţa receptorului pentru IgE pe suprafaţa bazofilelor este de 15-50% din totalul receptorilor. Este necesar ca peste 15% din receptorii pentru IgE să fie cuplaţi cu antigenul pentru a produce degranularea (27).

Principala cale de activare a bazofilelor o constituie calea antigen-imunoglobulină E- receptorul FcεR1-enzime ce conduc la degranularea mastocitelor. Calea prin intermediul receptorului FcεR2 este discutabilă atât din punctul de vedere al capacităţii de inducere a degranulării, cât şi ca semnificaţie patogenă.

Există însă numeroase substanţe care pot induce degranularea bazofilelor în afara căii IgE/FcεR1. Fracţiunile complementului C3a şi C5a având o capacitate de activare crescută. Fragmentul C5a activează bazofilele determinând eliberarea de histamină, dar nu şi de leucotriene. Dar pretratamentul (în culturi) al bazofilelor cu IL-3, IL-5 sau GM-CSF permite ca stimularea cu C5a să elibereze

Scanned with OKEN Scanner

atât histamina, cât și leucotriene (LTC4). De asemenea, activarea bazofilelor cu fragmentul C5a este mai rapidă decât cu IgE. Alte molecule care duc la activarea bazofilelor sunt: fosfolipaza A2, PAF, MBP (peptidă bacteriană) ionofori de calciu, chemokine. Pare destul de interesant faptul că celulele mononucleare din sânge secretă o serie de substanțe (spontan sau datorită stimulării antigenice) care duc la activarea și secreția de mediatori de către bazofile. Acești factori au fost denumiți factori de eliberare a histaminei (HRF-*histamine releasing factors*)- și ulterior s-a demonstrat că reprezintă o familie de chemokine (chemokinele C-C). Cele mai importante chemokine care induc secreția de histamină sunt: MCP-1 (cel mai puternic factor), MCP-3, RANTES și MCP-2. Există și alte chemokine care nu sunt membre ale acestei familii și induc la bazofile secreția de histamină. O serie de citokine pot stimula și exacerba secreția de histamină: interleukina 3 în special, dar și IL-5, GM-CSF (26).

Bazofilele eliberează în urma activării o serie de molecule cu acțiune biologică la fel și mastocitele. Acești mediatori pot fi preformați, conținuți în granulele citoplasmatice sau se formează în urma stimulării și activării.

Cei mai importanți mediatori preformați sunt histamina, factorul chemotactic al neutrofilelor, kalicreina, condroitin sulfatul A, o serie de fosfolipide, triptază, o serie de proteaze mai puțin definite, esteraze (TAME) proteina bazică majoră (MPB). Dintre mediatorii nou formați cei mai importanți sunt: leucotrienele (LTC4), factorul activator al plachetelor (PAF), citokinele IL-4, IL-8, IL-13, MIP (chemokină) (24).

Bazofilele sunt implicate în răspunsul alergic (reacții de hipersensibilitate), dar în același timp sunt implicate și în răspunsul antiinflamator. În cadrul alergiei, bazofilele pot să asigure o persistență a acestor reacții pentru o lungă perioadă de timp, în special prin secreție de leucotriene dar și prin acțiunea citokinelor secretate sau sub influența cărora se găsesc.

Eozinofilele. Eozinofilele, ca și neutrofilele și bazofilele, fac parte din grupul granulocitelor. Sunt celule cu dimensiuni de 12-17 μm cu un nucleu bilobat (aspect de desagă). Ceea ce le diferențiază de celelalte granulocite este prezența a numeroase granule care conțin proteine cationice care dau caracterul eozinofil. Eozinofilele conțin două tipuri de granule: granulele primare care apar cu densitate uniformă la microscopia electronică și granule secundare, mici (specifice) care au un miez format dintr-o structură cristalină. Aceste granule mici conțin aril-sulfatază și alte tipuri de fosfataze (28).

Eozinofilele provin din măduva osoasă hematogenă, dar dintr-o celulă progenitoare diferită de monocite și neutrofile. Producția de eozinofile este asemănătoare cu cea a celorlalte granulocite fiind influențată de numeroși factori. Printre factorii cei mai importanți care promovează dezvoltarea și diferențierea eozinofilelor sunt factorul stimulant al coloniilor de granulocite și macrofage, IL-3, IL5. Toate aceste citokine fiind produse de limfocitele T helper.

Părăsind măduva hematogenă eozinofilele ajung în circulația generală și apar în țesuturi. În sânge, eozinofilele constituie în jur de 1-2% din totalul celulelor sanguine. Cele mai multe eozinofile se găsesc la nivelul țesuturilor. Eozinofilele au tendința să se dispună în acele țesuturi al căror epiteliu de suprafață este în contact cu mediul extern (plămân, tract gastrointestinal, genitourinar). În sânge, eozinofilele par a fi numai în trecere deoarece raportul eozinofile tisulare/sanguine este de 100:1 (29).

Eozinofilele sunt celule cu proprietăți fagocitare și citotoxice, dar exprimă și numeroși receptori pe membrana celulară externă reprezentând substratul mor-

Scanned with OKEN Scanner

fologic al altor funcţii. Eozinofilele prezintă receptori pentru imunoglobuline (IgG, IgE, IgA) complement, PAF, leucotriene, chemokine.

Receptorii pentru imunoglobulina G sunt de tip FcγR1. Aceştia mediază principalele funcţii ale eozinofilelor: fagocitoza, citotoxicitatea antigen dependentă, metabolismul oxigenului, producţia de leucotriene (LTC4) şi degranularea. Experimentele pe culturi celulare au evidenţiat că prin cuplarea FcγR1 cu IgG se poate ajunge la degranularea eozinofilelor. De asemenea, cuplarea receptorilor pentru IgE (FcεR2 şi FcR1) cu moleculele de IgE stimulează funcţia citotoxică şi induce degranularea. Receptorul pentru IgA (FcαR) leagă cu mai mare afinitate IgA secretor decât alte forme de IgA (30, 31).

Eozinofilele exprimă o serie de receptori pentru diverse fracţiuni ale complementului: C1q, C3a, C4b, C5a. Cuplarea receptorilor C3a şi C5a (anafilatoxine) cu fracţiunile de complement corespunzătoare induce o creştere a Ca^{2+} intracelular produce degranularea eozinofilelor şi producerea de radicali liberi de oxigen ca şi o creştere a chemotaxiei acestor celule. Receptorul C5a de pe eozinofile pare să nu fie identic cu receptorul de pe neutrofile.

Eozinofilele exprimă pe suprafaţa lor şi receptorul pentru factorul activator al plachetelor (PAF). Cuplarea PAF cu receptorul său creşte capacitatea eozinofilelor de a se lega cu molecule IgE şi creşte şi capacitatea citotoxică. De asemenea, PAF reprezintă şi un factor chemotactic pentru eozinofile. Deşi prezintă receptori pentru leucotriene (LTB_4) cuplarea receptorului LTB_4 cu LTB_4 pare să nu inducă degranularea.

Tot pe suprafaţa lor eozinofilele exprimă o serie de molecule de adeziune ca cele din familia selectinelor şi integrinelor. Dintre selectine, eozinofilele exprimă L-selectina posibil şi P-selectina ca şi ligandul pentru E-selectină. Dintre integrine, eozinofilele exprimă integrinele β1 şi β. Integrina β1 serveşte pentru legarea de VCAM-1 moleculă de adeziune exprimată de endoteliul vascular. Prin legarea de VCAM-1 eozinofilele pot să treacă în sânge în ţesuturi. Eozinofilul exprimă şi integrine de tipul α4, β1 (integrine care posedă două lanţuri transmembranale alfa şi beta) şi prin intermediul cărora eozinofilele se ataşează la matrixul extracelular.

Activarea eozinofilelor pare să fie un proces mult mai complicat decât la celelalte tipuri de celule implicate în răspunsul imun. În primul rând, eozinofilele sunt activate de o serie de citokine cum ar fi: IL-3, IL-5 şi GM-CSF pentru care există receptori specifici pe suprafaţa eozinofilelor. Aceste citokine pot induce degranularea eozinofilelor (efect direct pe culturi de eozinofile incubate cu IL-5), dar degranularea pare mai lentă şi de mai mică amploare decât degranularea indusă de receptorul FcεR1. Legarea receptorilor FcεR1 de molecula de IgG şi IgE pare să fie calea principală de inducere a degranulării în cazul eozinofilelor. Se pare că există şi un mecanism autonom de degranulare în care acest proces este indus de înseşi proteinele conţinute în granule. De asemenea, se pare că şi moleculele de adeziune (molecula MAC 1, respectiv CD11b/CD18) ar avea un rol important în degranulare. Se consideră că există şi o degranulare spontană a eozinofilelor care are loc în ţesuturi în care intervin moleculele de adeziune şi fibroblastele din partea matrixului celular (30, 31).

Există în cadrul noţiunilor despre eozinofile conceptul de activare parţială. În acest sens, activarea unor citokine IL-3, IL-5, sau a leukotrienei 4 creşte acumularea de MPL în granule, exprimarea de molecule de adeziune pe suprafaţa eozinofilelor, creşte capacitarea acestora de a răspunde la factori chemotactici,

Scanned with OKEN Scanner

creşte calciul ionic intracelular. În sânge, s-a observat că din punct de vedere morfologic există două populaţii de eozinofile, una cu o densitate celulară redusă şi o populaţie cu o densitate celulară normală. Se consideră că eozinofilele hipodense ar reprezenta eozinofilele parţial activate cu modificările fenotipice corespunzătoare (expresia de receptori) (30, 32).

Una dintre principalele caracteristici ale eozinofilelor o reprezintă chemotactismul, respectiv capacitatea eozinofilelor de a migra în ţesuturi în cursul reacţiilor alergice, ca răspuns la acţiunea unor factori chemotactici. Dintre factorii chemotactici pentru eozinofile sunt: PAF (produs de mastocite, macrofage, celule endoteliale, eozinofile), citokinele IL-5, IL-3, GM-CSF (produse de limfocitele T), fragmentele C3a şi C5a ale complementului.

Degranularea eozinofilelor care poate să urmeze activării este datorată în special citokinelor IL-5 şi GM-CSF, dar şi a altor citokine care determină activarea eozinofilelor (exemplu: RANTES) (30, 33).

Degranularea eozinofilelor duce la eliberarea de numeroşi mediatori dintre care cei mai importanţi sunt: proteine granulare, enzime proteolitice, mediatori lipidici, metaboliţi ai compuşilor oxigenaţi şi citokine. Aceşti mediatori sunt conţinuţi în două feluri de granule: în granulele secretorii specifice se găsesc proteina bazică majoră (în miezul cristalin al granulei), proteina anhidrică (cationică) a eozinofilului, neurotoxine derivate din eozinofile ca şi beta-glucuronidaza şi granulele mici care conţin enzime (exemplu: fosfataza acidă, aril sulfataza).

Proteina bazică majoră (MPB) este o proteină bogată în arginină care se găseşte în granulele eozinofilelor în proporţie de 55%. Au capacitatea de a distruge membranele paraziţilor de tipul schistostomilor sau sunt toxice faţă de alţi paraziţi (trypanosome). MPB stimulează eliberarea de histamină de către bazofile şi are capacitatea de a neutraliza efectul heparinei. În cursul reacţiilor de hipersensibilitate MPB produce distrucţii tisulare (Tabelul 2).

Proteina cationică a eozinofilelor (ECP) are capacităţi toxice asupra diverşilor paraziţi ca şi MPB. Se leagă de heparină inhibând efectul anticoagulant al acesteia, scurtând timpul de coagulare.

Neurotoxina derivată din eozinofile (EDN) are efecte citotoxice asupra unor paraziţi şi produce demielinizări neuronilor mielinici.

Corpii lipidici din citoplasma eozinofilelor reprezintă în principal acumularea de acid arahidonic. Se obţine pe calea lipoxigenazei principalul mediator lipidic al eozinofilelor - leucotriena C4. Lysophospholipaza este un alt produs al eozinofilelor, dar şi al bazofilelor, dar funcţia ei nu este bine cunoscută. Se pare că ar avea un rol de protecţie al celulelor în focarul inflamator (24, 28).

Rolul eozinofilelor în patologie este extrem de controversat. Există eozinofile sanguine fără nici o explicaţie şi fără implicaţii în patologie dar cu toate acestea eozinofilele par implicate în numeroase procese patogene inclusiv cele alergice unde, deşi nu au aparent un rol major, participă în numeroase faze ale răspunsului imun.

Plachetele. Plachetele sanguine (trombocitele) sunt fragmente anucleate de megacariocite care se găsesc în circulaţia generală fiind implicate în procesele de coagulare, inflamaţie şi în răspunsul imun.

În circulaţia generală, plachetele au o durată de viaţă de 7-10 zile. În anumite condiţii patologice se pot acumula temporar în ţesuturi (plămân, intestin) şi ulterior returna în circulaţia generală.

Plachetele conţin trei tipuri de granule: corpi denşi, granule alfa şi lizozomi care conţin numeroase substanţe biologic active.

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL 2

Produşi secretaţi de eozinofile (După Kita H., 1998)

Proteine granulare
– Proteina bazică majoră
– Peroxidaze
– Proteina cationică a eozinofilului
– Neurotoxina derivată din eozinofile
– β glucuronidaza
– Fosfataza acidă
– Arilsulfataza B
Citokine
– IL-1, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IL-16
– GM-CS, RANTES
– TNFa, TGFa, TGFb1, MIP1a
Mediatori lipidici
– Leucotriena B_4, Leucotriena C_4, Leucotriena C_5
– Prostaglandina E_1 şi E_2 şi 6-KETO Prostaglandina F1
– Tromboxan B_2
– PAF
Enzime
– Elastaze
– Proteina Charcot-Leyden
– Colagenaze
Metaboliţi reactivi
– H_2O_2
– Radicali hidroxil

Pe suprafaţa lor plachetele exprimă numeroşi receptori corespunzători capacităţilor funcţionale ale plachetelor. O primă grupă de receptori o constituie receptorii implicaţi în agregarea plachetelor receptorii pentru fibrinogen, pentru factorul von Willebrand, fibronectină, selectină, integrine, trombospondină, colagen.

O a doua grupă de receptori o reprezintă receptorii pentru imunoglobuline, respectiv receptorii care recunosc fragmentul Fc de pe IgG, IgE. Activarea plachetelor pe calea IgE pare să fie o componentă a răspunsului alergic în cadrul infecţiilor parazitare. S-a demonstrat însă interacţiunea plachetelor activate pe calea IgE, cu efect citotoxic asupra unor paraziţi (schistostoma).

Există de asemenea receptori pentru complement (C3a şi C3b) receptori pentru PAF (factorul activator al plachetelor), receptori pentru leucotriene, pentru chemokine.

Clasic se consideră că plachetele sunt activate când aderă la zonele lipsite de endoteliu de pe traiectul vaselor de sânge.

În acest proces de adeziune, mai ales în primele faze, cel mai important rol îl au moleculele de adeziune din familia integrinelor, receptorul pentru colagen, receptorul pentru fibronectină, receptori ce se găsesc pe suprafaţa trombocitelor. După activare, plachetele îşi modifică forma, realizând prelungiri citoplasmatice şi formaţiuni asemănătoare pseudopodelor. Procesul de aderare şi agregare plachetară stă la baza proceselor de coagulare şi de formare a cheagului (35).

Scanned with OKEN Scanner

Activarea plachetelor poate fi indusă şi de substanţe cum ar fi noradrenalină, serotonina şi trombina. Activarea se poate produce şi prin legarea receptorului pentru proteine FcεRII, receptor de joasă afinitate de pe suprafaţa plachetelor cu complexul IgE/antigen fără însă a se cunoaşte în totalitate consecinţele acestei legături (36).

Se consideră că prin cuplarea receptorului FceRII cu complexul IgE/antigen ca şi prin cuplarea altor receptori de pe suprafaţa plachetelor (de tip Fc sau alte tipuri de receptori) se activează fosfolipaza A2, are loc conversia acidului arahidonic în prostaglandine ca şi degranularea (35, 36).

Plachetele eliberează mai multe tipuri de mediatori: factori chemotactici (PF4), factori de creştere (TGF-β, PDGF) histamină, chemokine (RANTES).

Dintre factorii chemotactici PF4 are o acţiune foarte puternică chemotactică asupra neutrofilelor, monocitelor şi eozinofilelor. Prin intermediul factorilor de creştere (TGF β şi PDGF) plachetele sunt implicate în proliferarea miofibroblastelor şi a muşchilor bronşici ceea ce duce la micşorarea lumenului bronşic întâlnită la astmatici. Plachetele eliberează histamina (histamină presintetizată) prin mecanism IgE dependent şi pot elibera histamina din bazofile prin intermediul factorului eliberator de histamină. PF4 care este specific pentru plachete stimulează expresia de receptori pentru IgE şi IgG pe suprafaţa bazofilelor. Plachetele secretă chemokine (RANTES) cu un puternic rol de atracţie al eozinofilelor.

Plachetele au numeroase interacţiuni cu neutrofilele şi cu limfocitele atrăgând aceste celule în focarul inflamator prin numeroşi şi puternici factori chemotactici. Participă şi la migrarea neutrofilelor şi limfocitelor din circulaţia generală în ţesuturi.

Bibliografie

1. KUBY J., Immunology, Ed. Freeman W.H. and Co., New York, 1992, 3, 39-65.
2. POPESCU L.M., BANCU A., URSACIUC C., CIALÂCU V., Imunologie medicală, Edit. Universitară Carol Davila, Bucureşti, 1998, 1, 129-148.
3. HAYNES B., DENNING S.M., SINGER K.H. et al, Ontogeny of T cell precursors: a model of initial stages of human T cell development, Immunol. Today, 1989, 1, 87.
4. MORARU I., Imunologie, Edit. Medicală, Bucureşti, 1984, 2, 39-79.
5. NIKOLIE-ZUGIC J., Phenotypic and functional stages in the intrathymic development of αβ cells, Immunol. Today, 1991, 12, 65-74.
6. SPRENT J., LO D., GAO E.K. et al, T cell selection in the thymus, Immunol. Rev., 1988, 101, 173-177.
7. EKERT P.G. LVAUX D.L. et. al, Apoptosis and the immune system, Br. Med. Bull., 1977, 53(3), 591-603.
8. CLARKE A.R., PURDIE C.A., HARRISON D.J., Tymocite apoptosis induced by p53 dependent and independent pathways, Nature, 1993, 362, 849-852.
9. BOYD R.D., HUGO P., Towards an integrated view of thymopoiesis, Immunol. Today, 1991, 12, 71-79.
10. ROITT I., Essential Immunology, Eighth Edition, Blackwell Scientific Publication, London, 1994, 9, 162-172.
11. BÂRĂ C., Imunologie fundamentală, Edit. Medicală, Bucureşti, 1996, 3, 59-132.
12. DELVES P.J., ROITT I.M., The immune system, New Engl. J. Med., 2000, 343(2), 18-117.
13. CARRIGAN C.J., Biology of lymphocytes, In: Allergy Principles and Practice, Fifth Edition, Edit. Middleton E. et al, 1998, 17, 228-236.

Scanned with OKEN Scanner

14. JULIUS M., MAROUN C., HAUGHN L. et al, Distinct roles for CD4 and CD8 as co-receptors in antigen receptors signaling, Immunol. Today, 1993, 14(4), 177-183.
15. JANEWAY C.A., BOTTOMITY K., Signals and signs of lymphocyte response, Cell, 1994, 76, 275-285.
16. SPRENT J., T and B memory cells, Cell, 1994, 76, 315-322.
17. GANT V.A., HAWRYLOWICZ, LEE H., Biology of monocite and macrophages, In: Allergy Principles and Practice, Fifth Edition, Edit. Middleton E. et al, 1998, 23, 295-305.
18. SCHWARTZ L.B., HUF T.B., Biology of mast cells, In: Allergy Principles and Practice, Fifth Edition, Edit. Middleton E. et al, 1998, 20, 261-276.
19. DOMBROWICZ D., LAMMAND V., BRIGMAN K. et al, Abolition of anaphilaxis by targeted disruption of the high affinity immunoglobulin E receptor α chain gene, Cell, 1993, 75, 969-976.
20. LIN S.Q., CICALA C., SCHAREMBERG A.M., The FcεR1γ subunit functions as amplifier of FceR1g mediated cell activations signals, Cell, 1996, 85, 985-995.
21. HOLGATE S.T., LEWIS R.A., AUSTEN K., Role of adenylate cyclase in the immunologic release of mediators from rat mast cells, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1994, 77, 6800-6804.
22. MacGLASHAN D., GUO C.-B., Oscillations in free cytosolic calcium during IgE mediated stimulation distinguish human basophil from human mast cells, J. Immunol., 1991, 147, 2259-2269.
23. FLINT K.C., LEUNG K.B.P., PEARCE L. et al, Human mast cell recovered by bronho alveolar lavage their morphology histamine release and the effect of sodium cromoglicate, Clin. Sci., 1985, 68, 427-432.
24. GRANT J. A., LI HUAMIN, Biology of basophils, In: Allergy Principles and Practice, Edit. Middleton E. et al, Fifth Edition, 1998, 21, 277-285.
25. LICHTENSTEIN L.M., KAGEY-SOBOTKA A., WHITE J.M. et al, Antihuman IgG causes basophil histamine release by acting on IgG-IgE complex human IgG receptor, J. Immunol., 1992, 148, 3929-3936.
26. ALAM R., WELTER J.B., FORSYTHE P.A., Comparative effect of recombinant Il-2, 3, 4 and 6 INF-gamma, GM-SF, TNF-α and histamine releasing factors on the secretion histamine from basophils, J. Immunol., 1989, 142, 131-138.
27. MacGLASHAM D.W., LICHTENSTEIN L.M., Studies of antigen binding on human basophils, 1. Antigen binding and functional consequences, J. Immunol., 1983, 130, 2330-2337.
28. KITA H., ADOLPHSON C.R., GLEICH G.J., Biology of eosinophils, In: Allergy Principles and Practice, Fifth Edition, Edit. Middleton E. et al, 1998, 19, 242-260.
29. RYTOMA T., Organ distribution and histochemical properties of eosinophil granulocytes in the rat, Acta. Pathol. Microbiol. Scand., 1980, 50 (suppl 140), 1-10.
30. KITA H., GLEICH G.J., The eosinophil structure and function in the immune system and inflammation, Second Edition, 1997, 2, 148-177.
31. VAN DE WINKEL J.G.J., CAPEL P.J.A., Human IgE receptor heterogenicity: molecular aspects and clinical implications, Immunol. Today, 1993, 14, 215-221.
32. KOENDERMAN I., TOOL A.T.J., ROOD et al, Priming of the respiratory burst in human eosinophils is accompanied by changes in signal transduction, J. Immunol., 1990, 145, 3883-3889.
33. ROD A., KRIEGER M., BRUNNER T. et al, Rantes and macrophage inflammatory protein 1α induce the migration and activation of normal human eosinophil granulocytes, J. Exp. Med., 1992, 176, 1489-1490.
34. METZER J.W., PAGE C.P., Biology of platelets, In: Allergy Principles and Practice, Edit. Middleton E., Fifth Edition, 1998, 22, 285-294.
35. KROL M.H., SCHAFER A.I., Biochemical mechanism of platelet activation, Blood, 1989, 74, 1181-1192.
36. CAPRON M., JOSEPH M., The low affinity receptor for IgE on eosinophils and platelets in monographis, In: Allergy, Edit. Gordon J. Karger Basel, 1991, 5, 86-92.

7.3 Citokinele

Răspunsul imun se realizează prin interacţiunea mai multor tipuri de celule în principal limfocitele T, limfocitele B, monocitele şi macrofagele. Prin această

Scanned with OKEN Scanner

cooperare (interacțiune), aceste celule se activează, proliferează și se diferențiază devenind celule efectoare ale sistemului imun. Coordonarea acestor procese celulare ca și coordonarea evoluției celulelor participante la răspunsul imun necesită un permanent schimb de informații între aceste celule. Acest schimb de informații se realizează prin intermediul unor factori solubili numiți citokine. S-a evidențiat faptul că nu numai celulele implicate în răspunsul imun secretă citokine, ci o mare varietate de celule cu diverse funcții. În prezent, termenul de citokine desemnează un grup de proteine cel mai frecvent glicoproteine care sunt sintetizate de mai multe tipuri de celule ca răspuns la activare, sau în unele cazuri la agresiune, ce mediază răspunsul imun specific, răspunsul inflamator nespecific ca și alte procese biologice prin intermediul capacității acestor molecule de a influența funcția sau expresia genetică a celulelor țintă (1, 2).

Este esențial pentru acțiunea citokinelor ca celula țintă să posede (să exprime) receptori pentru citokine, respectiv pentru una sau mai multe citokine. Absența receptorilor pentru o anumită citokină pe o celulă face ca această celulă să fie insensibilă la acțiunea acelei citokine. Practic prin intermediul citokinelor se realizează un schimb de mesaje într-un limbaj comun între toate celulele organismului.

Sistemul imun este însă locul în care activitatea citokinelor a fost cel mai bine pusă în evidență, dar numeroase celule din diverse țesuturi din organism secretă în cantități mai mici sau mai mari, citokine.

Datorită faptului că citokinele au fost descoperite la nivelul limfocitelor B și T (inițial în culturi din aceste celule) citokinele au fost denumite limfokine și monokine când au fost produse de monocite. La limfokine și monokine s-au adăugat interferonii (produși de limfocitele activate și de numeroase alte celule datorită unor agresiuni diverse în special virale). În prezent termenul de citokină înglobează acești termeni. Multe citokine au primit denumirea de interleukină (IL), iar pentru identificare li s-a adăugat o cifră. Alte limfokine care au avut o denumire mai sugestivă și-au păstrat-o (factorul stimulator al coloniilor de granulocite, GM-CSF) (4, 6).

Secreția de citokine este foarte redusă, acțiunea lor limitându-se la un grup restrâns de celule din jurul celulei sursă. Cu toate acestea, multe citokine sunt antrenate în circulația generală, se pot doza în ser și se poate urmări creșterea sau scăderea nivelului seric în funcție de diverse condiții patologice. Creșterea nivelului seric în limite fiziologice al unei citokine nu este urmată de efecte spectaculoase la nivelul țesuturilor și aparatelor organismului cum se întâmplă în cazul histaminei. Administrarea însă în doze enorme a unei citokine poate avea efecte deosebite. De exemplu, administrarea de IL-2 produce aritmii cardiace și chiar infarct miocardic.

Acțiunea locală a citokinelor a făcut ca aceste molecule să fie denumite hormoni locali. Există însă o netă diferență între hormoni și citokine. Astfel citokinele sunt produse de o mare varietate de tipuri celulare, acțiunea citokinelor este extrem de variată, modul de secreție este autocrin sau paracrin (rar endocrin). Modul extrem de variat de acțiune fiind de tipul: pleiotropă, sinergică, antagonistă și redundantă (două citokine diferite au același efect pe aceeași celulă țintă) (3).

În cazul hormonilor, celulele țintă principale sunt de un singur tip, acțiunea asupra celulei țintă este unică, iar tipul de secreție este endocrin în special (1).

Modul de acțiune a citokinelor are câteva caracteristici. În primul rând, citokinele acționează local, paracrin, la mică distanță de celula sursă. În unele

Scanned with OKEN Scanner

cazuri, citokinele pot avea o acţiune autocrină acţionând asupra celulei care le-a produs.

O a doua caracteristică o constituie acţiunea în cascadă în sensul că o citokină odată produsă poate induce numeroase efecte asupra celulei ţintă inclusiv producerea de noi citokine. Producerea în cascadă se poate petrece şi la nivelul unei sigure celule (1, 3).

O a treia caracteristică o constituie faptul că, în ansamblu, citokinele prin modul lor de acţiune formează o adevărată reţea. Astfel, citokinele produse printr-un stimul imunitar specific sau neimunitar nespecific pot acţiona fie producând cascada de citokine amplificând pas cu pas producţia de citokine, fie producând citokine cu acţiune retrogradă asupra celulelor situate anterior faţă de celula sursă în lanţul de inducere a citokinelor cunoscute realizând aspectul de reţea. În ochiurile acestei reţele imaginare găsindu-se fiecare interleukină cunoscută, iar plasa fiind dată de legătura directă între două interleukine. Această reţea de interleukine nu este o reţea cu ochiuri egale în sensul că dacă o interleukină este produsă în exces automat, interleukinele cu care este conectată nu cresc sau scad într-o proporţie egală. Practica a dovedit că această creştere este inegală depinzând de fiecare interleukină, de fapt celula ţintă şi producătoare în parte.

Există mai multe tipuri de citokine. Criteriul de clasificare este foarte vag, nelegat de structura chimică, dar care caută să grupeze citokinele în funcţie de una sau două acţiuni preponderente. Interleukinele reprezintă în general citokinele implicate în special în răspunsul imun. Interferonii grupează citokine care apar în cazul infecţiei virale sau efectului asupra celulelor organismului cu rol antiviral, antiinflamator şi antitumoral.

Factorii hematopoietici. Aceste citokine acţionează asupra celulelor progenitoare din măduva osoasă, mediind producerea celulelor sanguine. Au fost denumiţi factori de stimulare a coloniilor datorită modului de obţinere.

Factorii citotoxici. În această categorie intră TNF, TGF *(transforming growth factor)* secretaţi de macrofage cu efecte citotoxice în concentraţii mari. Tot aici intră MIF (*migration inhibitory factor*- factor de inhibiţie a migrării leucocitelor) una dintre primele citokine descoperite şi limfotoxina produsă de celulele T.

Interleukina 1. Este o glicoproteină care se prezintă sub două forme: o primă formă IL-1α formată din 159 de aminoacizi şi o a doua formă IL-1β din 153 aminoacizi. Gradul de omologie între aceste două peptide este în jur de 25%. Deşi acest grad de omologie între cele două lanţuri peptidice este redus atât IL-1α, cât şi IL-1β se ataşează pe acelaşi receptor de pe celula ţintă (6).

Principalele celule producătoare de IL-1 sunt macrofagele, dar în cantităţi mult mai mici este produsă şi de limfocitele B, limfocitele T, celulele NK, granulocite, celule epiteliale şi fibroblaste. În toate aceste celule, sinteza de IL-1 este declanşată în momentul activării. Inducerea secreţiei de IL-1 se realizează prin LPS (lipopolizaharide) şi IFNγ. De asemenea, limfocitele T atunci când li se prezintă antigenul de către macrofage au capacitatea de a induce producţia de IL-1. Tot în momentul prezentării antigenului limfocitelor T, macrofagele produc IL-1 posibil datorită prezentării antigenului (3, 6).

Până în prezent pentru IL-1 au fost identificate două tipuri de receptori: IL-1 RI şi IL-1 RII. Aceşti receptori diferă în special prin porţiunea citoplasmatică şi nu

Scanned with OKEN Scanner

au afinitate diferită față de cele două forme de IL-1. Se găsesc răspândiți pe aproape toate tipurile de celule ale organismului (6).

În focarul inflamator, IL-1 acționează asupra celulelor T inducând sinteza de IL-2, dar și IL-4, IL-5, IL-6. Asupra celulelor B stimulează maturarea acestora amplificând răspunsul în anticorpi ca și proliferarea acestora și diferențierea în celule secretoare de anticorpi (7, 8).

Ceea ce este esențial pentru IL-1 este activitatea sa de cofactor în sensul că acționează în asociere cu alți factori (citokine sau diverse molecule). Astfel IL-1 nu induce proliferarea limfocitară, dar acționează ca activator și inductor al proliferării, acționând sinergic și concomitent cu alte molecule ce induc proliferarea (8, 9).

Cu toate acestea, s-a descoperit că IL-1 are o activitate deosebit de importantă hematologică, metabolică și de comportament celular. O multitudine de celule din țesuturi și organe extrem de diverse cum ar fi: ficat, pancreas, cartilagiu, mușchi, vase, creier, suferă acțiunea IL-1. IL-1 acționează local acolo unde este produsă, autocrin și paracrin, dar în unele cazuri poate acționa și la distanță. S-a constatat că administrarea de antagoniști de IL-1 (sau de receptori de IL-1) nu perturbă esențial răspunsul imun. Una dintre explicații ar fi că efectele induse de IL-1 aparțin în mare parte mediatorilor pe care îi generează (6, 8, 9).

Interleukina 2 (IL-2) este un polipeptid cu 133 de aminoacizi și o greutate moleculară de 15 KD.

Limfocitele Th1 stimulate de antigen și costimulate de alți factori cum ar fi IL-1 produc interleukină 2. Această interleukină poate acționa și asupra Th1 care au produs-o, dar și asupra altor celule care au receptori pentru această interleukină.

Receptorul pentru IL-2 este o structură complexă formată din trei tipuri de lanțuri polipeptidice care pot funcționa individual ca receptori, dar cu afinitate de legare pentru IL-2 diferită. Aceste lanțuri polipeptidice au greutate moleculară diferită și au fost notate diferit: IL-2Rα(CD25) peptidul de 55KD; IL-2Rβ (CD122) peptidul de 75KD și IL-2Rγ peptid de 64 KD mai puțin cunoscut (3, 4, 6).

Receptorul α are o afinitate scăzută pentru IL-2, receptorul β are o afinitate intermediară și receptorul de tipul αβ are o mare afinitate pentru IL-2. În afară de limfocite, receptorii pentru IL-2 se găsesc pe limfocitele B, celulele NK, monocite.

Exprimarea receptorilor pentru IL-2 pe toate aceste celule și pe limfocitele T (Th și Tc) are loc numai în condițiile în care aceste celule sunt activate. Pe limfocitul T neactivat sunt exprimate pe membrană numai lanțuri α, iar când sunt activate limfocitele T exprimă receptori de mare afinitate pentru IL-2 de tipul αβ (3, 4).

Principala acțiune a IL-2 este legată de expansiunea clonală a limfocitelor T activate de antigen prin receptorul pentru antigen (10). Răspunsul limfocitelor T la legarea de IL-2 este proliferarea. Inițial limfocitele T sunt activate de antigen (sau e mitogen), exprimă receptori de mare afinitate pentru IL-2, se cuplează cu IL-2 și apoi proliferează (3, 5, 7).

Un al doilea tip de acțiune a IL-2 îl constituie capacitatea acestor citokine de a crește activitatea citotoxică a celulelor NK a celulelor Tc printr-o serie de modificări intracelulare (ex. crește expresia perforinei în aceste celule). Limfocitele B exprimă receptori de mare afinitate pentru IL-2. Asupra acestor celule IL-2 acționează ca factor de proliferare și poate să inducă diferențierea în celule secretoare de anticorpi în special IgM și IgG (10).

Interleukina 4. Este o glicoproteină de 153 de aminoacizi cu 20 KD care include o peptidă semnal de 20 de aminoacizi.

Scanned with OKEN Scanner

Celulele care produc această interleukină sunt destul de reduse ca număr. Este produsă de limfocitele Th2, celule stromale ale măduvei osoase hematogene şi mastocite (atât Mct, cât şi McC). În mastocite este localizată în granulele secretoare (7, 12). Receptorul pentru IL-4 este un lanţ polipeptidic, iar porţiunea extracelulară asemănătoare cu receptorul pentru IL-2 şi IL-6.

Există două tipuri de receptor pentru IL-4: receptor IL-4α şi receptor IL-4β.

Din punctul de vedere al acţiunii, IL-4 pare să fie responsabilă de stimularea şi menţinerea proliferării limfocitelor Th2 şi de proliferarea şi de comutarea limfocitelor B spre sinteză de IgE (7, 11). În esenţă, IL-4 are un rol foarte important în menţinerea fenotipului Th2.

Efectul asupra limfocitelor B se manifestă în diferite stadii de dezvoltare a limfocitelor B: la nivelul măduvei contribuie la transformarea prolimfocitelor B în limfocite B mature, pe limfocitele B mature creşte expresia antigenelor CD23 (receptor de joasă afinitate pentru IgE), creşte expresia moleculelor MHC de clasa a II-a favorizând funcţia de celulă prezentatoare de antigena limfocitelor B, induc secreţia (comută) de IgG1 şi IgE (7) (tabelul 3).

TABELUL 3

Activitatea proalergică a interleukinelor 4 şi 13 (După Holgate, 2000)

Acţiune proalergică	IL-4	IL-13
Induce diferenţierea limfocitului T în Th2	++	-
Comută limfocitele B spre producţia de IgE	++	+
Creşte exprimarea VCAM 1	++	++
Creşte proliferarea fibroblastelor şi producţia de colagen	-	++
Scade funcţiile monocitelor	+	++

Asupra limfocitelor T au următoarele tipuri de acţiune: contribuie la maturarea limfocitelor T, dar inhibă proliferarea limfocitelor T indusă de IL-2 ca şi citotoxicitatea celulară NK indusă e IL-2 (13).

Interleukina 4 prin acţiunea sa asupra limfocitelor B este strâns legată de fenomenele alergice. Mastocitele din plămân şi piele evidenţiază ARNm pentru IL-4 atunci când sunt activate pe calea IgE.

Interleukina 5. Este o glicoproteină de 116 aminoacizi produsă de limfocitele Th2, dar şi de către mastocite. Aproximativ 10% dintre mastocite sunt pozitive pentru IL-5. Dintre mastocite se pare că IL-5 se găseşte doar în mastocitele de tipul Mc_T (7, 11, 14).

Interleukina 5 acţionează asupra limfocitelor B producând maturarea lor ca şi creşterea producţiei de IgM şi IgA, fiind în multe cazuri sinergică cu IL-2 (3).

Acţiunea IL-5 este extrem de importantă (dacă nu esenţială) pentru maturarea, activarea şi supravieţuirea eozinofilelor (3, 11). Multe studii arată că IgE este stimulul primar pentru producţia de IL-5 la nivelul mastocitelor (11). De asemenea IL-5 are asupra eozinofilelor un efect chemotactic stimulând activitatea lor citotoxică şi protejează aceste celule de a intra în apoptoză. De asemenea, IL-5 este un inductor puternic pentru degranularea eozinofilelor şi bazofilelor, în acest ultim caz ducând la eliberarea de histamină (15, 26).

Scanned with OKEN Scanner

Interleukina 6. Este o glicoproteină cu aproximativ 184 de aminoacizi şi cu o greutate moleculară în jur de 20-28 KD.

Principala sursă de IL-6 o reprezintă celulele Th2, dar numeroase alte tipuri de celule pot secreta IL-6 în cantităţi variabile: macrofage, fibroblaste, celule endoteliale, keratinocite, celule stromale din măduva hematogenă. Este secretată şi de celulele hepatice fiind considerată o proteină de fază acută. Mastocitele de tipul Mtc secretă de asemenea IL-6 (3, 7).

Receptorul pentru IL-6 se găseşte dispus pe numeroase celule în organism. Este format din două lanţuri polipeptidice prezentând extracelular mai multe domenii, dintre care unul de tip imunoglobulinic.

Privită în general IL-6 pare să aibă un rol integrativ între sistemul imun şi celelalte tipuri de sisteme şi ţesuturi ale organismului fiind produsă de numeroase tipuri de celule din organism.

Asupra sistemului imun, IL-6 are o acţiune de stimulare a limfocitelor T (stimulează producţia de IL-2, exprimarea receptorilor pentru IL-2, proliferarea şi diferenţierea acestora). Asupra limfocitelor B produce diferenţierea lor. Activează macrofagele, monocitele şi fibroblastele (1, 11, 16).

Interleukina 8. Este o citokină care este secretată în special de mastocite. Are mai multe tipuri de acţiuni, cele mai cunoscute fiind asupra neutrofilelor. În prezenţa IL-8 neutrofilele aderă la endoteliul vascular şi trec din sânge în ţesuturi. Stimularea antigenică de tip IgE a mastocitelor din piele şi mucoasa nazală a arătat că IL-8 poate să fie prezentă de-a lungul membranelor citoplasmatice şi în granule (3, 11, 17).

Interleukina 10 (IL-10). Această citokină este secretată de limfocitele Th2. Are rolul de a supresa citokinele produse de subpopulaţia Th1 (inhibă secreţia de IFN). În acest sens, participă la reglarea încrucişată a activităţii limfocitelor Th1 şi Th2 (18, 19). IL-10 are capacitatea de a bloca activarea sintezei unor citokine şi de a bloca unele funcţii în celule ca: macrofagele, celulele T, celulele NK. IL-10 reglează proliferarea şi diferenţierea celulelor B, a mastocitelor şi timocitelor. Virusul Epstein-Barr codifică un omolog de IL-10 (BCFR1, IL-10 viral) cu activitate biologică comună citokinei în mare parte (23).

Interleukina 13. Este produsă de limfocitele T şi este implicată nu numai în reglarea secreţiei de IgE, dar creşte şi secreţia de colagen, precum şi proliferarea fibroblastelor. De asemenea, poate induce metaplazia mucoaselor a epitelilor. IL-13 este produsă în cantităţi mari în căile aeriene ale astmaticilor şi a fost incriminată ca o citokină importantă în modelele astmatice realizate la şoarece. Se poate lega de unul dintre subtipurile de receptori pentru IL4 (IL-4α şi IL-13α), dar nu este recunoscută de receptorul pentru IL-4 în formă solubilă. Produce ca şi IL-4 comutarea secreţiei limfocitelor B spre producţia de IgE, dar cu o mai mică intensitate ca IL-4 (24, 25).

Factorul de necroză al tumorilor (TNF). Este o citokină cu acţiune principală de distrugere a celulelor tumorale, fără a avea însă acţiune citotoxică asupra celulelor normale.

TNF se prezintă sub două forme TNFα şi TNFβ, între ele existând o identitate de 28% fiind codificate de gene apropiate. TNF în formă activă este format dintr-un lanţ de 157 de aminoacizi, iar TNF cuprinde 171 de aminoacizi.

Celula sursă este macrofagul pentru TNFα şi limfocitul Th pentru TNFβ.

S-au descoperit până în prezent două tipuri de receptori pentru TNF: receptorul pentru TNF de tip 1 (CD20/55-R) şi receptorul pentru TNF de tip 2 (75-R).

Scanned with OKEN Scanner

Receptorul de tip 1 inhibă secreţia de IFN, mediază citotoxicitatea (prin inducerea apoptozei) dar nu exclusiv, în timp ce receptorul de tip 2 pare mai puţin cunoscut. Receptorul de tip 1 este exprimat pe o multitudine de celule din organism, în timp ce receptorul de tip 2 pare să aibă o extindere mult mai redusă (3, 20).

În afară de citotoxicitate TNFα este implicat în răspunsul imun şi inflamator, acţionând pe limfocitele T, B, neutrofile, fibroblaste, celule endoteliale, celule ale măduvei hematogene şi inducând secreţia de numeroşi factori necesari desfăşurării acestor procese.

Una dintre funcţiile importante ale TNFα în sistemul imun este inducerea exprimării moleculelor de adeziune.

La nivelul căilor aeriene la astmatici, mastocitele conţin de 6 ori mai mult TNF decât mastocitele pacienţilor normali. În căile aeriene, TNFα este stocat la nivelul mastocitelor MCT în timp ce la piele este stocat în ambele tipuri de mastocite. După iniţierea răspunsului alergic TNFα stocat în mastocite preformat este rapid eliberat. Limfocitele produc TNF în cantităţi mici independent de stimularea antigenică IgE.

Cele două tipuri de acţiuni divergente ale TNFα, respectiv citotoxicitatea şi stimularea/activarea celulelor imune se amplifică prin faptul că TNFα acţionează asupra unui peptid NF-kB care are rolul de "comutator" intracelular spre una dintre aceste două tipuri de acţiuni. În celula în care TNFα acţionează ca stimulator, are loc transcripţia acestui peptid urmată de apariţia de ARNm pentru TNFα, GM-CSF, IL-2, IL-6, IL-8, ICAM, VCAM. În acest model, TNFα pare să aibă un rol extrem de important în iniţierea şi desfăşurarea răspunsului inflamator şi alergic (20, 21).

Bibliografie

1. CAVAILLON J.M., Le monde des cytokines in les cytokines, Ed. J.M. Cavaillon, Masson, Paris, 1993, 1, 1-12.
2. COSTA J.J., WELTER P.F., GALI S.J., The cells of the allergic response, JAMA, 1997, 278, 1815-1822.
3. KUBY JANIS, Immunology, W.H. Freeman and Co., New York, 1992, 11, 245-270.
4. ROITT I., Essential Immunology, Eighth Edition, Blackwell Scientific Publications, 1994, 16, 312-336.
5. DELVES P.J., ROITT I.M., The immune system, New Engl. J. Med., 2000, 343, 37-4.
6. POPESCU L.M., BANCU A., URSACIUC C., CIALÂCU V., Imunologie medicală, Edit. Universitară Carol Davila, Bucureşti, 1998, 12, 161-174.
7. BÂRĂ C., Imunologie fundamentală, Edit. Medicală, Bucureşti, 1996, 5, 200-214.
8. DINARELLO C.A., Interleukin-1 and its biologically related cytokines, Adv. Immunol., 1989, 174, 153-158.
9. CAVAILLON J.M., Interleukine-1 in les cytokines, Ed. J.M. Cavaillon, Masson, Paris, 1993, 14, 145-166.
10. JANCOVIK D.L.J., Interleukine-2 in les cytokines, Ed. J.M. Cavaillon, Masson, Paris, 1993, 19, 223-236.
11. CHURCH M.K., HOLGATE S.T., SHUTE J.K. et al, Mast cell-derived mediators in allergy principles and practice, Ed. Middleton E., Edition 5-th, 1998, 14, 168-182.
12. BRADDING P., FEATHER I.H., HOWARTH P.H. et al, Interleukin 4 is localized to and released by human mast cells, J. Exp. Med., 1992, 176, 1381-1386.
13. BANCHEREAU J., Interleukine 4 in les cytokines, Ed. J.M. Cavaillon, Masson, Paris, 1993, 20, 237-248.

Scanned with OKEN Scanner

14. BRADDING P., ROBERTS J.A., BRITTEN K.M. et al, Interleukina 4, -5 and 6 and TNF in normal asthmatic airways evidence for the human cells as a source of these cytokines, Am. J. Respir. Cell Mol. Biol., 1994, 10, 471-480.
15. OSKERITZIAN C., Interleukine-5 in les cytokines, Ed. J.M. Cavaillon, Masson, Paris, 1993, 6, 63-74.
16. GARDNER P., Il-6 an overview, Annu. Rev. Immunol., 1990, 8, 253-258.
17. MOLLER A., LIPPERT U., LESSMANN D. et al, Human mast cell produce Il-8, J. Immunol., 1993, 151, 3261-3266.
18. MOORE K.W., O'GARRA DE WAAL R., Il-10, Annu. Rev. Immunol., 1993, 11, 165-169.
19. MOSMMAN T.R., MOORE K.W., The role of Il-10 in cross-regulation of Th1 and Th2 responses, Immunol. Today, 1991, 12, 149.
20. COLLINS T., READ M.A., NEISH A.S., Transcriptional regulation of endothelial adhesion molecule: NF-KB, and cytokine inducible cell enhancers, FASEB, 1995, 9, 899-909.
21. SHAH A., CURCH M.K., HOLGATE S.T., TNF α, a potential mediator of asthma, Clin. Exp. Allergy, 1995, 25, 1038-1044.
22. VOICULESCU C., Noţiuni de imunologie şi imunopatologie, Edit. Academiei Române, Bucureşti, 1999, 9, 175-176.
23. MOORE K.W., O'GARRA A., de WAAL MALAFYT R. et al, Interleukin 10, Ann. Rev. Immunol., 1993, 11, 165-190.
24. GRUNIG G., WARNOCK M., WAKIL A.E., VENKAYYA R. et al, Requirement for IL-13 independently of IL-4 in experimental, Asthma, Science, 1998, 282, 2261-2263.
25. ZHU Z., HOMER R.J., WANG Z. et al, Pulmonary expression of interleukin 13 causes inflammation mucus hypersecretion subepithelial fibrosis physiologic abnormalities and eotaxin production, J. Clin. Invest., 1999, 103, 779-788.
26. DANZIG M., CUSS F., Inhibition of interleukin-5 with monoclonal antibody attenuates allergic inflammation, Allergy, 1997, 52, 787-794.

7.4 Mediatori şi modulatori

Desfăşurarea răspunsului imun nu ar fi posibilă fără existenţa unor substanţe cu structură chimică foarte diferită care acţionează asupra elementelor celulare ale sistemului imun.

Multe dintre aceste substanţe sunt implicate nu numai în răspunsul imun primar, dar şi în răspunsul inflamator având un rol important la nivelul ţesuturilor determinând reacţii nu numai la nivel celular, dar şi la nivelul întregului ţesut cu consecinţe deosebit de importante pentru organismul privit ca ansamblu (reacţii de tipul vasoconstricţiei/vasodilataţiei capilare, contracţiile musculare etc.) (Tabelul 4).

Cele mai multe şi mai importante dintre aceste substanţe sunt produse stocate şi eliberate de două tipuri de celule: mastocitele şi bazofilele. Producerea şi eliberarea lor în cele mai multe dintre cazuri este legată de IgE care apare în cursul răspunsului imun la diverşi alergeni. Eliberarea în exces a acestor substanţe are loc în cursul răspunsului imun patogen respectiv în principal în reacţia de hipersensibilitate de tip I (IgE dependentă). În cazul substanţelor cu rol de mediator se disting două tipuri de mediatori: mediatori preformaţi şi mediatori nou formaţi. Mediatorii preformaţi sunt substanţe formate şi stocate la nivelul granulelor mastocitare înainte de contactul IgE-antigen. Mediatorii nou formaţi sunt substanţe care nu se găsesc în mastocite formate sau stocate, iar contactul cu antigenul induce sinteza lor. Din grupul mediatorilor preformaţi face parte histamina (Tabelul 5).

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL 4

Mediatori preformaţi (Church M.K., 1998)

Clasa de mediatori	Mediatori	Acţiune
Amine biogene	Histamina	Receptor H_1 şi H_2/ efect pe musculatura netedă, celule endoteliale, terminaţii nervoase.
	Serotonina	Prezentă la şoarece, efect bronhodilatator
Proteaze neutre	Triptaza	Clivează C3 şi C3a, activitate asemănătoare kalicreinei, activează fibroblastele
	Chimaza	Funcţie neclară / clivează neuropeptidele
Hidrolaze acide	β-Hexosaminidaze	Clivează hexosamin formând complexe de carbohidraţi şi glicoproteine
	β- Glucuronidaze	Eliberează acid glucuronic formând lanţuri de carbohidraţi complexe
	β-d-galactozidaza	Eliberează gelactoza formând carbohidraţi complecşi.
	Aril sulfataza	hidrolizează esteri aromatici sulfataţi
Enzime oxidative	Superoxid dismutaza	Converteşte O_2 în H_2O_2 şi H_2O_2 în O_2.
	Peroxidaze (om?)	Inactivează leucotrienele Generează peroxidazele lipidice
Factori chemotactici	Oligopeptide produse de eozinofile	Acţiune de activare şi chemotactice asupra eozinofilelor
Proteoglicani	Factori chemotactici neutrofilici	Activează neutrofilele şi efect chemotactic
	Heparina	Anticoagulant, acţiune complementară cu alţi mediatori
	Condroitin sulfat	?

7.4.a Histamina

Histamina este o amină biogenă, beta-imidazol-etilamina care se găseşte preformată în granulele mastocitelor şi bazofilelor. Numele de histamină derivă de la histos (ţesut în limba greacă) deoarece această substanţă a fost găsită în numeroase ţesuturi (1).

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL 5

Mediatori nou formaţi (Roitt I., 2000)

Clasa	Mediator	Acţiune
Derivaţi ai acidului arahidonic	Prostaglandine Prostaglandina D2	Edem
	Leucotriene Leucotriena B4	Factor chemotactic al bazofilelor
	Leucotriena C4	Efect asemănător histaminei, dar de 1.000 de ori mai mare
PAF	PAF	Degranularea plachetelor, eliberare de heparină

În mastocite şi bazofile histamina este sintetizată la nivelul aparatului Golgi prin decarboxilarea unui aminoacid, histidina. După formare, histamina se stochează în granulele mastocitelor şi bazofilelor în asociere ionică cu diverse tipuri de proteoglicani (2). Celulele mastocitare izolate din piele, plămân, intestin subţire conţin granule în care histamina se găseşte în cantităţi apreciabile.

Histamina este secretată continuu de către mastocite şi bazofile printr-un mecanism necunoscut. Se găseşte în urină în concentraţii între 5 şi 15 µg în 24 ore şi în plasmă în concentraţie de 0,5-2 nM, ceea ce reprezintă secreţia bazală (1).

Majoritatea metodelor de decelare a histaminei serice şi urinare (cu excepţia metodei ELISA) au limite inferioare de determinare mult mai ridicate ceea ce face ca determinarea concentraţiilor acestei amine în anume lichide biologice să fie foarte dificilă. În afară de histamina provenită din granulele mastocitelor şi bazofilelor histamina poate ajunge în organism şi prin intermediul alimentelor. Această histamină exogenă îşi păstrează proprietăţile farmacodinamice, dar are o importanţă mai redusă pentru desfăşurarea răspunsului imun (1).

Histamina din mastocite şi bazofile este eliberată în momentul în care aceste celule sunt activate. Activarea se poate realiza în primul rând prin intermediul receptorilor pentru complexul IgE /antigen, dar şi prin substanţe ca: concanavalina A, poliamine, opiacee, o serie de limfokine şi citokine. Unele dintre aceste substanţe - opiaceele, nu au nici o legătură cu răspunsul imun (1).

Există un răspuns diferit al mastocitelor şi bazofilelor pentru fiecare dintre aceşti stimuli. Eliberarea maximă de histamină fiind dată de stimularea prin intermediul complexului antigen/IgE, respectiv cuplarea acestui complex cu receptorul Fc pentru IgE de pe suprafaţa mastocitelor şi bazofilelor.

Eliberarea histaminei din granulele citoplasmatice ale mastocitelor şi bazofilelor se face prin două moduri: disocierea histaminei din matrixul granulelor prin schimbul cu sodiul ionic extracelular (3) sau prin transportul histaminei spre suprafaţa celulară prin intermediul unor radicali. Acest ultim mod a fost demonstrat la bazofilele umane, dar este foarte posibil să se întâlnească şi la mastocite (3, 4).

Eliberarea histaminei din granulele citoplasmatice ale mastocitelor şi bazofilelor este însă mult mai complexă. S-a constatat că histamina este elibe-

Scanned with OKEN Scanner

rată atât în prima fază a unei reacții alergice în timpul stimulării antigenice, dar și la 6-12 ore după încetarea stimulării.

Simptomele datorate eliberării histaminei (bronhoconstricție, vasodilatație) apar în prima fază a reacției alergice, respectiv când există stimularea antigenică (și participarea IgE), dar și la 6-12 ore de la încetarea stimulării antigenice, deci în absența antigenului (faza de reacție lentă a reacției alergice). Responsabili de aceste simptome sunt mediatorii proinflamatorii ca și o serie de citokine care sunt capabile să inducă eliberarea histaminei din mastocite și bazofile (6).

Experimentele realizate pe culturi de celule mononucleare din sânge au arătat că atunci când sunt activate cu mitogeni sau antigene, acestea au activitate de eliberare de histamină prin intermediul unor factori denumiți factori de eliberare de histamină *(histamine releasing factors*/HRF) (7).

În încercarea de a individualiza sursa și structura chimică a acestor factori s-a arătat că numeroase celule pot fi sușă acestor factori, dar numeroase substanțe cunoscute sau necunoscute pot avea proprietăți de eliberatori de histamină. S-a constatat totodată că există diferențe în ceea ce privește eliberarea de histamină în cazul în care cultura de mononucleare din sânge provine de la subiecți sănătoși sau de la pacienți astmatici. Ca sursă s-au identificat mai multe tipuri de celule producătoare de factori eliberatori de histamină: mononucleare, macrofage alveolare, plachete sanguine, celulele endoteliului vascular, limfocitele B și T, fiind posibil să existe și alte celule. Mecanismele prin care factorii produși de aceste celule induc eliberarea de histamină par a fi două: un mecanism dependent de prezența pe suprafața mastocitelor și bazofilelor a IgE și un mecanism independent de IgE (8). Încercarea de a identifica din punct de vedere biochimic acești factori a arătat că numeroase chemokine și interleukine acționează ca factori de eliberare de histamină (1, 8).

Cele mai importante citokine cu această capacitate sunt: chemokinele de tipul C-C (după poziția cisteinei) din care fac parte citokinele notate cu MCP-1 (eliberează histamina din bazofile și în mai mică măsură în monocite), MCP-2, MCP-3, MCP-4, toate eliberând histamina din bazofile, eozinofile și mastocite. Chemokinele de tipul CXC (alfa chemokine) eliberează histamina numai din bazofile ca și IL-8, dar într-o măsură mult mai mică. RANTES eliberează histamina numai din eozinofile (8, 9).

Interleukinele ca și chemokinele eliberează histamina numai când IgE se găsește atașată de membrana acestor celule. Interleukinele cu proprietăți eliberatoare de histamină sunt: IL-1, IL-3, IL-5, IL-6, IL-7, la care se adaugă NGF (factorul de creștere al nervilor/*nerve growth factor*) și o serie de alte molecule. Se pare că IL-3 ar avea rolul principal în eliberarea de histamină dintre citokine, eliberând masiv histamina din bazofile (8, 9, 10).

Citokinele și chemokinele prezentate au și alte acțiuni importante în răspunsul inflamator și imun. S-au realizat încercări de identificare din punctul de vedere structural a unui factor a cărui acțiune să fie în principal eliberarea de histamină. S-a identificat astfel un factor proteic, prin cromatografie, care ulterior a fost realizat prin recombinare genetică și care eliberează puternic histamina din bazofile/IgE dependent fără însă a se lega direct de IgE și care este diferit de IL-3 sau alte citokine. Numeroase date arată că acest factor eliberează histamina din bazofile, în primul rând prin legare de un receptor specific, dar este foarte posibil să activeze și eozinofilele și mastocitele și să fie o nouă citokină (1, 8).

Scanned with OKEN Scanner

Din punct de vedere patogenic ar avea un rol important în faza limită a răspunsului imun și în afecțiunile alergice cronice.

În mediul extracelular histamina se comportă ca un hormon local (autacoid) având numeroase acțiuni în funcție de receptorii specifici cu care se cuplează. Histamina are trei tipuri de receptori cu care se cuplează: H_1, H_2, H_3 (1, 8). Cuplarea histaminei cu receptorii H1 are ca efect contracția mușchilor netezi de la nivelul bronhiilor și al tractusului gastrointestinal. Există un raport doză/efect între concentrația de histamină inhalată și bronhoconstricție ceea ce constituie principiul testării la om a reactivității bronșice nespecifice, probă utilizată în investigarea astmului bronșic (8). Totodată cuplarea cu receptorul H_1 are ca efect creșterea permeabilității vasculare la nivelul venulelor ca și creșterea activității secretorii a glandelor salivare, gastrice, intestinale și pancreatice.

Interacțiunea histaminei cu receptorii H_2 duce la creșterea vasopermeabilității și dilatației, asupra glandelor exocrine având un efect stimulator. Receptorii H_2 au fost evidențiați pe mastocite și bazofile, iar cuplarea histaminei cu receptorii H_2 de pe aceste celule are ca rezultat blocarea sau supresia eliberării ulterioare de mediatori (11). Histamina acționează și ca agent chemotactic pentru polimorfonucleare facilitând diapedeza și ajungerea acestor celule în focarul inflamator. Injectarea intradermică a histaminei duce la un triplu răspuns (Reacția Lewis) constând în eritem local datorat vasodilatației arteriolare produse de activarea mixtă a receptorilor H_1 și H_2 , apariția unei papule prin stimularea receptorilor de pe terminațiile nervoase nemielinice cu eliberarea de neuropeptide cu efect vasodilatator, apariția unui edem local prin constricția celulelor endoteliale din venulele post-capilare cu exsudarea lichidului plasmatic (14).

În ansamblu, histamina are efect proinflamator realizând vasodilatație capilară către focarul inflamator prin eliberarea factorilor de blocare musculară (oxidul de azot) și realizând o vasoconstricție post focar inflamator (13, 14).

Cuplarea histaminei cu receptorul H3 are o acțiune mai puțin certă, dar se pare că acest receptor este asociat țesutului nervos (13).

Histamina este rapid metabolizată prin intermediul a două căi enzimatice: metilarea (70% din histamina metabolizată) și oxidarea (30%). Metilarea este realizată de enzima N-metiltransferaza cu producerea de N-metilhistamină detectată în sânge ca un indice al eliberării endogene de histamină (5, 8).

Există medicamente cu rol antihistaminic care blochează selectiv receptorii H_1 cum ar fi terfenadina, astemizolul sau medicamente care blochează selectiv receptorii H_2 cum ar fi metidină și ranetidină.

Efecte asemănătoare histaminei are serotonina (5 hidroxitriptamină) aproape absentă la om, dar prezentă la șoarece. Prin cuplare cu receptori specifici au acțiune asupra musculaturii bronșice și vasculare.

Proteaze neutre. Din punctul de vedere al greutății, proteazele neutre reprezintă principalul component proteic din granulele mastocitelor. Comparativ cu histamina, care se găsește în cantitate de 1-2 pg în fiecare celulă mastocitară, proteazele neutre se găsesc în cantități de 60 pg în fiecare mastocit (15).

Din mastocitul uman s-au izolat trei tipuri de proteaze neutre: triptaza, chinaza și carboxipeptidaza. S-a observat că există populații de mastocite care conțin numai triptază, mastocite găsite preponderent (dar nu exclusiv) la nivelul aparatului respirator (țesutul subepitelial bronșic, alveolar), dar și la nivelul mucoasei intestinale în timp ce la nivelul pielii și submucoasei intestinale se găsesc mastocite care conțin și chinază și triptază. Carboxipeptidaza se găsește în celule mastocitare M_{TC} care conțin și triptază și chinază (1).

Scanned with OKEN Scanner

Triptaza. Este o endopeptidază care reprezintă în jur de 20% din totalul proteazelor celulare din mastocite. Ca structură chimică este un tetramer cu o greutate moleculară de 110-130 KD. În granulele citoplasmatice triptaza se găsește sub formă activă stabilizată, însă prin intermediul asocierii cu heparina și alți proteoglicani.

Triptaza se găsește aproape exclusiv în mastocitele umane, în celelalte celule fiind absentă sau în cantități neglijabile. Din aceste motive, detectarea triptazei într-o serie de lichide biologice unde este stabilă, semnifică o activare a mastocitelor din diverse cauze. Una dintre aceste cauze, poate chiar cea mai frecventă, este reacția anafilactică respectiv șocul anafilactic. Triptaza, datorită timpului de inflamație de 90 de minute, persistă în sânge după declanșarea șocului. Concentrații mari de triptază în sânge au fost detectate la pacienți decedați datorită reacțiilor anafilactice sau mastocitozei (5).

Activitatea enzimatică a triptazei este puțin cunoscută, dar se cunoaște totuși faptul că triptaza degradează o serie de peptide ca: peptidul intestinal vasoactiv (VIP) metionin histidina și alte peptide cu diverse roluri (1).

Triptaza umană are proprietăți mitogene asupra fibroblastelor și în concentrații mici poate potența acțiunea proliferativă a unor factori de creștere (1, 5). Injectarea experimentală la șoareci a triptazei în piele produce la locul injectării o masivă acumulare de neutrofile și eozinofile, degranularea eozinofilelor, modificări vasculare, creșterea exprimării moleculelor de adeziune pe granulocite și celule endoteliale. În ansamblu, triptaza are acțiuni proinflamatorii și de exacerbare a mecanismelor alergice.

Chimaza. Chimaza este o proteină cu greutate moleculară de 30 KD, găsindu-se în special în mastocitele din piele și în țesutul submucos al intestinului și al bronșiilor. Este stocată în granulele care conțin și triptază, dar este eliberată din aceste granule sub o formă diferită de triptază fiind implicată într-un complex cu proteoglicani și carboxipeptidază. Chimaza acționează asupra angiotensinei I transformând-o în angiotensină II, dar are activitate neglijabilă asupra bradikininei, neurotensinei sau VIP (1, 9).

Are o activitate proinflamatorie, injectată la șoarece în piele, produce rapid vasodilatație - reacție care, ca și la triptază, nu este inhibată de antagoniști H_1 și H_2 ai histaminei. De asemenea, are loc un influx masiv de neutrofile și eozinofile (17, 19).

Carboxipeptidaza. Se găsește de asemenea în mastocitele umane atât din piele, cât și din alte țesuturi. Carboxipeptidaza are capacitatea de a cliva caracteristic punțile fenilalanin glicinei.

Alte enzime eliberate de mastocite sunt: hidrolaza acidă (întâlnită în fagocite unde au o puternică activitate lizozomală); beta-hexozaminidaza (exoglicozidază); beta-glucuronidaza (întâlnită și în leucocitele polimorfonucleare cu rol de a cliva acidul glucuronic); beta-D-galactozidaza (care este eliberată în paralel cu histamina prin mecanism IgE); aril sulfataza și o serie de enzime oxidative (peroxidaza).

7.4.b Proteoglicani

Proteoglicanii sunt macromolecule ce conțin un miez proteic de care sunt legate covalent prin lanțuri glicozaminoglicanice (16).

Scanned with OKEN Scanner

Dintre proteoglicani mastocitele şi bazofilele conţin în special heparină şi condroitin sulfat.

Este foarte posibil ca aceşti proteoglicani prin interacţiuni ionice să lege histamina, proteazele neutre şi carboxipeptidaza realizând sau fiind principalul realizator al stocajului acestor molecule în granulele citoplasmatice. Când are loc degranularea aceste molecule asociate cu proteoglicani disociază în diferite proporţii şi viteze. Astfel histamina este eliberată prima, iar ceilalţi mediatori sunt eliberaţi ulterior. În acest fel proteoglicanii pot modula activitatea celorlalţi mediatori (5). Mai mult, celulele mastocitare sunt o sursă de citokine (TNF, βEGF) şi este foarte posibil ca şi aceste citokine cu rol important în organism să fie legate de proteoglicani (heparină).

Heparina poate însă să participe la activarea chimazei şi triptazei facilitând autoclivarea acestei enzime (1, 18).

Este foarte probabil ca mediatorii preformaţi să fie solubilizaţi parţial înainte de excreţia lor. Stimularea imunologică poate să ducă la eliminarea de heparină în asociere cu granule citoplasmatice intacte, fără să existe o cuplare între clivajul granulelor şi degranulare. Contactul granulelor cu mediul extern ar putea duce la eliberarea mediatorilor. Apare deci foarte clar că degranularea mastocitelor este un proces deosebit de complex care se produce în condiţii diferite în funcţie de capacitatea fiecărui mediator de a disocia din complexul în care este stocat la nivelul granulelor citoplasmatice.

Extracelular heparina are numeroase acţiuni. Principala acţiune o constituie capacitatea de a creşte activitatea antitrombinei 3 care, la rândul său, inhibă o serie de proteaze implicate în procesul de coagulare (trombina, factorul XII, factorul XIa). Situsul de legare al heparinei cu trombina mai poate fi ocupat de o serie de proteine ca: proteina bazică majoră (MPB), factorul 4 derivat din plachete, proteinele cationice din eozinofile şi alte tipuri de proteaze blocându-se efectul autocoagulant. Asupra unor factori de creştere sau citokine implicate în răspunsul alergic (TNF, IL-4) heparina acţionează împiedicând sinteza acestor molecule (1, 18).

7.4.c Derivaţi ai acidului arahidonic

Această grupă de substanţe cu funcţii de mediatori în răspunsul imun cuprinde în principal patru tipuri de compuşi: prostaglandine, tromboxani, leucotriene şi familia lipoxinelor.

Mastocitele eliberează în special prostaglandine (prostaglandina P2 fiind cea mai importantă) şi leucotriene (cea mai importantă fiind leucotriena C4). Atât prostaglandinele cât şi leucotrienele eliberate de mastocite intră în grupa mediatorilor nou formaţi, respectiv mediatori care se formează în urma stimulării mastocitelor după care sunt eliberaţi. Toate cele patru grupe sunt substanţe care sunt implicate şi în răspunsul inflamator, dar multe dintre acestea sunt mai importante pentru procesul inflamator decât pentru răspunsul imun.

Principalul precursor al acestor patru grupe de molecule îl reprezintă acidul arahidonic (acid eicosatetranoic), acid ce nu poate fi sintetizat de mamifere. Ca structură acidul arahidonic are 20 de atomi de carbon şi patru duble legături ($C_{20}H_{32}O_2$). Mamiferele obţin acidul arahidonic din acidul linoleic, acid gras

Scanned with OKEN Scanner

esenţial introdus în organism prin dietă, prin extinderea catenei de 18 atomi de carbon la 20 de atomi introducând două duble legături în plus (1).

Eliberarea acidului arahidonic din fosfolipidele în care este conţinut în celulă se realizează de către o enzimă (un grup de enzime extrem de răspândite în organism denumite fosfolipaze A2) (PLA-2).

Această enzimă se găseşte în imediata apropiere a receptorilor transmembranali. Activarea mastocitelor pe calea receptorilor FcεR1, sau a altor căi duce la elaborarea semnalului de transducţie, creşterea calciului ionic intracelular cu activarea după mai multe reacţii a fosfolipazei A2.

Acidul arahidonic liber este metabolizat pe două căi: prin intermediul enzimei ciclooxigenaza cu formare de prostaglandine şi pe calea enzimei lipoxigenază cu formare de leucotriene.

Prostaglandine. Prostaglandinele sunt hidroxiacizi graşi cu 20 de atomi de carbon, nesaturaţi, ciclici. Există mai multe clase de compuşi cu structură prostaglandinică notate cu A, B etc. S-au identificat până în prezent 6 prostaglandine primare şi 8 prostaglandine secundare derivate din prostaglandinele E (1).

În cursul răspunsului imun, mastocitele eliberează prostaglandine. S-a constatat că inhalarea alergenului de către un bolnav astmatic duce la creşterea în lichidul obţinut prin lavaj bronşic a prostaglandinei D2, leucotrienei C4, tromboxanului A4, triptazei şi histaminei evident prin activarea acestor celule. Chiar fără stimulare antigenică pacienţii astmatici prezintă un nivel seric crescut al prostaglandinei F20 şi a prostaglandinelor din grupa E (20, 21).

Alte celule producătoare de prostaglandine sunt macrofagele (de fapt principala sursă de prostaglandină E2), neutrofilele (produc mici cantităţi de prostaglandină E2), bazofilele (produc prostaglandina D2). O serie de molecule cu acţiune activatoare asupra celulelor sanguine induc şi secreţia de prostaglandine: Il-1, TNF gamma, complexele antigen-anticorp, lipopolizaharidele bacteriene.

Prostaglandinele (PDG2, PDF20) şi tromboxanul A2 sunt constrictori puternici ai musculaturii netede având împreună cu leucotrienele C4 şi D4 şi histamina un rol major în producerea bronhospasmului ca o consecinţă a răspunsului imun la alergene. Există însă şi prostaglandine care, indirect, au efect bronhodilatator şi vasodilatator cum ar fi prostaglandina E2 care însă nu se găseşte în mastocite, ci numai în macrofage şi celulele epiteliului bronşic. Totodată se consideră că prostaglandina E2 blochează inducerea bronhospasmului şi elimină exacerbarea constricţiei bronşice indusă de aspirină la unii pacienţi astmatici (22, 23, 24). Prostaglandinele au rol de a inhiba sau limita răspunsul imun în sensul că asupra limfocitelor acţionează ca inhibitori generali: reduc proliferarea, secreţia de citokine, citotoxicitatea (celulele T citotoxice şi NK). Au în general rol proinflamator producând vasoconstricţie (PGF2a) şi vasodilataţie (PGE2), edem, creşterea chemotaxiei. S-a constatat în multe cazuri că prostaglandinele îndeplinesc funcţii contradictorii chiar când acţionează pe aceeaşi celulă ţintă.

Leucotriene. Leucotrienele sunt derivaţi ai acidului arahidonic care se formează prin activitatea enzimelor de tipul lipoxigenazei. Lipoxigenazele introduc oxigen în molecula de acid gras în poziţii diferite. Cele mai importante lipoxigenaze introduc oxigen la nivelul atomului de carbon 5 (cu formare de leucotriene) şi 15 (cu formare de lipoxine).

Cele mai importante leucotriene sunt cele ce se obţin din acidul arahidonic şi au patru duble legături. În funcţie de modul de sinteză există mai multe tipuri

Scanned with OKEN Scanner

de leucotriene. Principalele grupe sunt: leucotrienele B4 (obținute numai prin procese oxidative) și grupul de leucotriene C4, D4 și E4 care sunt peptide cu 6 atomi de carbon ce se obțin prin clivajul secvențial al glutationului transferat anterior prin intermediul unei sintetaze.

La mamifere există trei tipuri de lipoxigenaze (LO): 5-LO; 12-LO; 15-LO, funcție de numărul atomului de carbon al acidului arahidonic unde acționează.

Mastocitele pulmonare sintetizează și eliberează în afară de leucotriena C4, leucotriena B4 și o serie de produși metabolici intermediari ai acidului arahidonic: 5 HETE; 12 HETE; 15 HETE, proveniți din activitatea acestei enzime. Dacă eliberarea leucotrienei C4 este legată de stimularea imunologică prin IgE, sinteza și eliberarea de leucotrienă B4 pare să fie legată de alți stimuli (1).

Inițial produși obținuți pe calea lipoxigenazei din acidul arahidonic au fost denumiți substanțe lente ale anafilaxiei (*slow reacting substances of anaphylaxis SRS*-A) datorită acțiunii lente și prelungite de inducere a bronhospasmului. Ulterior în 1979 s-a elucidat structura acestor substanțe. În prezent trei leucotriene formează SRS-A: leucotriena C4; leucotriena D4, leucotriena E4 (1).

În afară de mastocite leucotrienele sunt secretate de eozinofile și macrofage care, ca și mastocitele, exprimă pe suprafața lor receptori de mică afinitate pentru IgE.

Legarea receptorilor acestor celule de anticorpi IgE are ca efect sinteza și eliberarea în special de leucotriene de tipul C4, D4, E4. Există numeroase alte tipuri de celule care sintetizează leucotriene, dar care răspund la alte tipuri de stimuli neimuni. Un exemplu ar fi polimorfonuclearele care sintetizează de asemenea leucotriene (25).

Principala acțiune a leucotrienelor mastocitare (cisteinil leucotrienele) este efectul bronhoconstrictor extrem de puternic, mai puternic de patru ori decât al histaminei și de două ori decât al prostaglandinelor (1, 26). S-a demonstrat că leucotrienele mastocitare sunt eliberate după inhalarea alergenului, fiind detectabile la bolnavii astmatici în lichidul de lavaj bronșic ca și în urină (1, 26).

Alte acțiuni ale leucotrienelor mastocitare sunt: creșterea permeabilității vasculare venoase ca și factor chemotactic pentru eozinofile și posibil pentru neutrofile (27).

Există mai multe tipuri de anomalii ale mediatorilor lipidici importante în patologia răspunsului inflamator și alergic. În primul rând, s-a constatat că există o legătură directă între răspunsul imun și producția de mediatori lipidici, aceștia apărând în principal prin stimularea imunologică a mastocitelor, mononuclearelor, granulocitelor și celulelor epiteliale. Defectele metabolice ale unor mediatori lipidici pot să evoce sau să amplifice creșterea indusă alergic a mediatorilor lipidici în țesuturi. Practic are loc o creștere a unuia sau mai multor mediatori fie prin supraproducție, fie prin incapacitate de degradare.

În al doilea rând, răspunsul inflamator poate fi perturbat de deficiențe care există la nivelul ciclooxigenazei 1 și 2 ca și al 5-lipoxigenazei sau la nivelul unor interacțiuni anormale între produșii acestora. Un raport inadecvat între lipoxigenază (și produșii săi) și ciclooxigenază (și produșii săi) poate duce la modificări importante în răspunsul inflamator și alergic.

Totodată medicamentele active pe ciclooxigenază pot altera producerea de mediatori lipidici în general tocmai prin perturbarea raportului între cele două căi: lipoxigenazică și ciclooxigenazică. De exemplu, aspirina produce o creștere (prin blocarea ciclooxigenazei) a activității 5-lipoxigenazei la nivelul leucocitelor sanguine perturbând astfel răspunsul inflamator și alergic (32).

Scanned with OKEN Scanner

Privită în ansamblu, patologia mediatorilor lipidici obținuți atât pe calea lipoxigenazei cât și pe calea ciclooxigenazei pare să fie strâns legată de răspunsul inflamator și alergic, dar modul particular de acțiune al fiecărui produs sau compus intermediar ca și conexiunile lor sunt mai puțin cunoscute.

Factorul Activator al Plachetelor (PAF). Spre deosebire de alți mediatori lipidici, PAF este un fosfolipid asemănător ca structură cu fosfatidil serina. Inițial PAF a fost considerat ca un mediator anafilactic derivat din bazofile cu efect procoagulant. Ulterior s-a demonstrat că PAF este secretat de mai multe tipuri de celule cum ar fi: polimorfonuclearele, mastocitele, macrofagele, plachetele și celulele endoteliale. Se pare însă că principala sursă de PAF o constituie bazofilele care eliberează PAF în mod independent de IgE, cât și la contactul acestor celule cu IgE. Mecanismul principal de eliberare a PAF pare să fie însă independent de IgE și de răspunsul imun în general (28). Mastocitele din plămân și piele sintetizează și eliberează în cantități reduse PAF. Cu toate acestea, pe modele experimentale de reacții anafilactice IgE dependente la șoarece, administrarea antigenelor duce rapid la eliberarea de PAF, tromboxani (1).

În cadrul sintezei PAF prin intermediul fosfolipazei A2 se ajunge la un compus numit Lizo-PAF care este atât precursor, cât și metabolit al PAF în sensul că liso-PAF este acetilat în PAF de către acetiltransferază, enzimă foarte răspândită în organism, iar formele active de PAF (formele cu lanțuri alchilice de tipul C16 și C18) sunt inactivate prin transformarea în liso-PAF de către acetilhidrolază, enzimă ce se găsește în multe celule și țesuturi din organism (1).

În organism PAF are numeroase funcții acționând asupra multor tipuri de celule printre care și celulele care îl produc. PAF acționează asupra plachetelor determinând agregarea lor, eliberând histamină și factori plachetari chemotactici pentru mai multe tipuri de celule sanguine, dar și pentru celule endoteliale. PAF acționează asupra neutrofilelor ca agent chemotactic, agregant, cu eliberare de enzime lizozomale. O parte a acțiunii PAF pare să fie mediată de generarea de leucotriene B4 (1).

Asupra limfocitelor T și B PAF acționează ca stimulator in vitro, dar la concentrații mici. În concentrații mari, PAF determină o scădere a răspunsului imun celular scăzând producția de IL-2.

La șoarece produce o puternică vasoconstricție pulmonară care duce la edem masiv. PAF poate contracta musculatura netedă nevasculară prin acțiune directă și indirectă. Injectarea experimentală de PAF la șoarece poate produce bronhospasm posibil prin acțiune directă, cât și indirectă. La om, inducerea bronhospasmului de către PAF pare să fie datorată leucotrienelor (28, 29, 30).

O serie de studii au arătat că PAF poate fi considerat un mediator al astmului deoarece inhalarea sa a dus la un răspuns bronhospastic de lungă durată la pacienți neastmatici (1, 31). Însă cel puțin o jumătate din aceste studii repetate au dus la un răspuns neconcludent (1, 31).

Bibliografie

1. CHURCH M.K., HOLGATE S.T., SHUTE J.K. et al, Mast cell-derived mediators in Allergy Principles and Practice, Eds. Middleton E., Ellis E.F., Adkinson N.F. et al, 5-th Edition, St. Louis Mosby Inc., 1998, 13, 146-167.

Scanned with OKEN Scanner

2. UVNAS B., A BORG C.-H., BERGENDOFF A., Storage of histamine in mast cells, Acta. Physiol. Scand., 1970, 336 (suppl), 1-26.
3. DVORAK A.M., HAMMOND M.E., MORGAN E. et al, Evidence for vezicular transport mechanism in guinea pig bazophil leukocytes, Lab. Invest., 1980, 42, 263-276.
4. STEVENS R.L., AUSTEN K.F., Recent advances in the cellular and molecular biology of mast cells, Immunol. Today, 1989, 10, 381-386.
5. COSTA J.J., WELLER P.F., GALLI S.J., The cells of the allergic response, JAMA, 1997, 278 (22), 1815-1823.
6. CHARLESWORTH E.N., HOOD A.F., SOTER N.A. et al, Cutaneous late-phase response to allergen mediator release and inflammatory cell infiltration, J. Clin. Invest., 1989, 83, 1519-1526.
7. LETT BROWN M.A., THUESON D.O., PLANK D.E. et al, Histamine releasing activity characterisation and purification using high performance liquid cromatography, Cell Immunol., 1984, 87, 445-451.
8. SUSAN M., McDONALD, Histamine-releasing factors and immunoglobulin E heterogenity, In: Allergy Principles and Practice, Author: Middleton E., Ellis E.F., Atkinson N.F. et al, 5-th Edition, St.-Louis , Mosby Inc., 1998, 12, 137-145.
9. BAGGIOLINI M., DAHINDEN C.A., Chemochine in allergic inflammation, Immunol. Today, 1994, 15, 127-133.
10. LIAO T-N., HSIEH K-H., Characterisation of histamine releasing activity: role of citokines and IgE heterogenity, J. Clin. Immunol., 1992, 12, 248-258.
11. KUBY JANIS, Immunology, W.H. Freeman and Co., New-York, 1993, 16, 366-367.
12. ROITT I., Essential Immunology, Eighth Edition, Blackwell Scientific Publication, 1994, 16, 313-319.
13. ARRANG J.M., GARBBAG M., LANCELOT J.C. et al, Highly potent and selective ligand histamine H-3 receptor, Nature, 1987, 327, 117-123.
14. PETERSEN L.J., CHURCH M.K, SKOV P.S., Histamine is released in a wheal but not the flare following challenge of human skin in vivo microdialysis study, Clin. Exp. Allergy, 1997, 22, 284-296.
15. PROUD D., SIEKIERSKI E.S., BAILEI G.S., Identification of human lung mast cells kininogenase as tryptase and relevance of tryptase kininogenase activity, Biochem. Pharmacol., 1988, 37, 1473-1480.
16. KIELLEN L., LINDAHL U., Proteoglicans: structure and interactions, Ann. Rev. Biochem., 1991, 4, 443-475.
17. McEUEN A.R., SHARMA B., WALLS A.F., Regulation of the activity of human chimase heparin and histamine, Biochem. Biophys. Acta, 1995, 1267, 115-121.
18. YANG L., YANG Y.C., Heparin inhibit the expression of interleukin-2 and GMC-SF in primate bone marrow stronal, Fibroblasts through mRNA destabilization, Blood, 1995, 86, 2526-2533.
19. URATA H., KINOSHITA A., MISONO K.S. et al, Identification of highly specific chymase as the major angiotensin II forming enzime in human heart, J. Biol. Chem., 1990, 265, 22 348-22 357.
20. WENZEL S.F., WESTCOTT J.Y., SMITH H.R. et al, Spectrum of prostanoid release et bronchoalveolar allergen challenge in atopic asthmatic and in control group alteration in the ratio of bronhochonstrictiv to bronhoprotective mediators, Rev. Respir. Dis., 1989, 139, 450-457.
21. ALERGA J., TRAUTELEIN J., DEMERS L. et al, Peripheral plasma determinations of prostaglandins E in astmatics, J. Allergy Clin. Immunol., 1976, 58, 546-550.
22. PAVORD I.D., TATERSFIELD A.E., Bronchoprotective role for endogenous prostaglandine, Lancet, 1995, 345, 436-438.
23. PAVORD D., WONG C.S., WILLIAM J. et al, Effect of inhaled prostaglandin E2 allergen induced asthma, Am. Rev. Respir. Dis., 1993, 148, 87-90.
24. SESTINI P., ARMETTI L., CAMBARO C. et al, Inhaled PGE2 prevents aspirin induced bronchoconstriction and urinary excresion in aspirine sensitive asthma, Am. Respir. Crit. Care Med., 1996, 153, 572-579.
25. RANRIN J.A., HITCHCOCK M.A., MERRIL W. et al, IgE dependent release of LTC-4 from alveolar macrophage, Nature, 1982, 297, 329-331.
26. BJORCK T., DAHLEN S.E., Leukotriene and histamine mediate IgE dependent contraction of human bronchi: pharmacological evidence obtained with tissues from asthmatic and non-asthmatic subjects, Pulm. Pharmacol., 1993, 6, 87-96.
27. SPADA C.S., NIEVES A.L., KAUSS A.H. et al, Comparison of leukotriene B4 and D4 effects on human eosinophil and neutrophil motility in vitro, J. Leuko. Biol., 1994, 55, 183-191.
28. PINCKARD R.N., FARR R.S., HANAHAN D.J., Physicochemical and functional identity of rabbit PAF released in vivo during IgE anaphylaxis with paf released in vitro from IgE sensitized basophils, J. Immunol., 1979, 123, 1847-1858.

Scanned with OKEN Scanner

29. INGRAHAM L.M., COATES T.D., ALLEN J.M. et al, Metabolic membrane and functional responses of human polymorphonuclear leukocyte of paf, Blood, 1982, 59, 1259-1266.
30. STIMIER N.R., BLOOR C.M., HUGH T.E. et al, Anaphylactic actions of PAF, Am. J. Pathol., 1981, 105, 64-69.
31. CUSS F.M., DIXON C.M.S., PARNES P.J., Effects of inhaled PAF on pulmonary function and bronchial responsiveness in man, Lancet, 1989, 2, 189-192.
32. JUERGENS U.R., CHRISTIANSEN S.C., STEVENSON D.D. et al, Inhibition of monocyte leukotriene B4 production after aspirin desensitization, J. Allergy Clin. Immunol., 1995, 96, 148-155.

8. RĂSPUNSUL IMUN NORMAL

Sistemului imun îi revine sarcina să distrugă antigenele non-self introduse în organism sau antigenele self devenite din diverse motive non-self. Răspunsul imun reprezintă modul concret de acţiune al sistemului imun atunci când sistemul imun intră în contact cu antigenele non-self. În cursul răspunsului imun, organismul gazdă, prin intermediul sistemului imun elaborează sau activează o serie de celule numite celule efectorii care au capacitatea să distrugă în mod specific antigenele. Mai mult, se elaborează celule capabile să memoreze contactul cu antigenul pentru ca la un viitor contact elaborarea de celule efectorii să fie mult mai rapidă.

Deci se poate spune că răspunsul imun are la bază capacitatea sistemului imun de a recunoaşte şi răspunde specific la antigenele "non-self", memorarea contactului cu antigenul, proliferarea şi diferenţierea unor clone specializate, crearea de macromolecule complementare, precum şi elaborarea de mediatori şi declanşarea unor evenimente enzimatice care au ca scop distrugerea a tot ce este recunoscut ca non-self.

În funcţie de modul de distrugere a elementelor non-self din organism, răspunsul imun a fost numit umoral atunci când moleculele non-self sunt distruse de molecule complementare (anticorpi) produse de celule specializate (plasmocite) sau răspuns imun celular atunci când moleculele non-self sunt distruse de celule specializate. De fapt, în ambele cazuri, este vorba despre un răspuns celular în sensul că, în ambele cazuri, în desfăşurarea răspunsului imun iau parte mai multe tipuri de celule. Tot acest proces are loc într-o desfăşurare secvenţială care durează pentru limfocite mai multe ore. În ansamblu are loc o creştere a metabolismului celular, o creştere a AMPc care are ca urmare creşterea activităţii de transcriere a unor proteine cu diverse roluri în răspunsul imun (receptori, proteine secretorii) prin care celula respectivă îşi îndeplineşte funcţiile specifice în cadrul răspunsului imun (1, 2, 3).

Dacă există căi de activare, există şi căi de distrugere a celulelor respective. Astfel, există o serie de căi enzimatice (receptori, căi de transmitere, enzime de execuţie) prin care celula se poate autodistruge prin procesul numit apoptoză. În afară de căile specifice de inducere a apoptozei (receptori FAS) există şi molecule cum ar fi TNFα care, în anumite condiţii, stimulează celula, iar în altele induce apoptoza celulei. Comutarea spre una dintre cele două căi opuse se realizează prin intermediul moleculelor NF-kB care blochează sau iniţiază procesul de transcripţie în diverse categorii de gene (4, 5).

Scanned with OKEN Scanner

8.1 Activarea celulară

Activarea celulară reprezintă un proces complex absolut necesar pentru ca o celulă să își îndeplinească sarcinile sale specifice. La celulele tisulare cu activitate cvasicontinuă, activarea celulară pare mai puțin evidentă, în schimb, la celulele sanguine apare mult mai pregnantă.

Odată activată, celula poate să emită și este capabilă să primească semnale (exprimă pe suprafața sa o cantitate mare de receptori) și să își îndeplinească funcțiile specifice.

Activarea celulară are ca substrat o serie de modificări biochimice la nivel subcelular în linii mari aceleași pentru toate celulele.

De cele mai multe ori, activarea celulară are loc în urma unui semnal extern, pentru care celula prezintă pe suprafață un număr minim de receptori. În cazul limfocitelor B și T semnalul de activare (transducție) este dat de cuplarea receptorului pentru antigen (Ig) respectiv de TCR cu liganzii lor specifici. Transmiterea acestui semnal (de transducție) de la suprafața celulei spre interior se face printr-o serie de modificări biochimice. Cele mai importante sunt fosforilarea tirozinei serinei și treoninei la nivelul domeniilor lor citoplasmatice și fosforilarea proteinelor citoplasmatice.

Are loc în final o activare a proteinelor care se pot lega de ADN ca mesageri secundari și are loc o creștere a activității de transcriere a mai multor gene (c-fos; c-myc) cu formarea de produși care duc la creșterea metabolismului celular sau a unor gene ai căror produși acționează în răspunsul imun (IL-2, IFN). Procesul la nivel genetic este mult mai complex, intervenind și o serie de factori (proteine) cu rol de "comutator" cum ar fi NF-kB orientând transcripția în moduri diferite și transmiterea de la suprafață spre interior a semnalului de activare (1, 2, 11).

8.2 Răspunsul imun umoral

Schema generală dar simplificată a răspunsului imun umoral este următoarea: 1. celula prezentatoare de antigen preia antigenul, îl prelucrează și îl prezintă celulelor T helper; 2. limfocitul Th elaborează un semnal (citokine, sau alte tipuri de semnale) pentru limfocitul B; 3. limfocitul B stimulat activat de două semnale (unul dat de Th și al doilea dat de legarea imunoglobulinelor de pe suprafața sa de antigenul respectiv) proliferează și se diferențiază în plasmocit respectiv în celula secretorie de anticorpi specifici (6, 7, 8) (Fig.4).

Se impun mai multe precizări față de această schemă generală. În primul rând limfocitul Th intervine numai în cazul antigenelor timodependente cum este cazul majorității antigenelor. Antigenele T independente nu au nevoie de Th pentru activarea limfocitelor B. Acestea activează limfocitul B prin legarea de molecule de suprafață ale acestor celule, molecule neimunoglobulinice sau prin legarea încrucișată de imunoglobulinele de pe suprafața limfocitelor B (9).

A doua precizare se referă la acest dublu semnal pe care îl primește limfocitul B pentru proliferare și diferențiere în celulă secretorie de anticorpi specifici. Prezența celor două semnale este absolut necesară pentru proliferarea limfocitelor B.

Scanned with OKEN Scanner

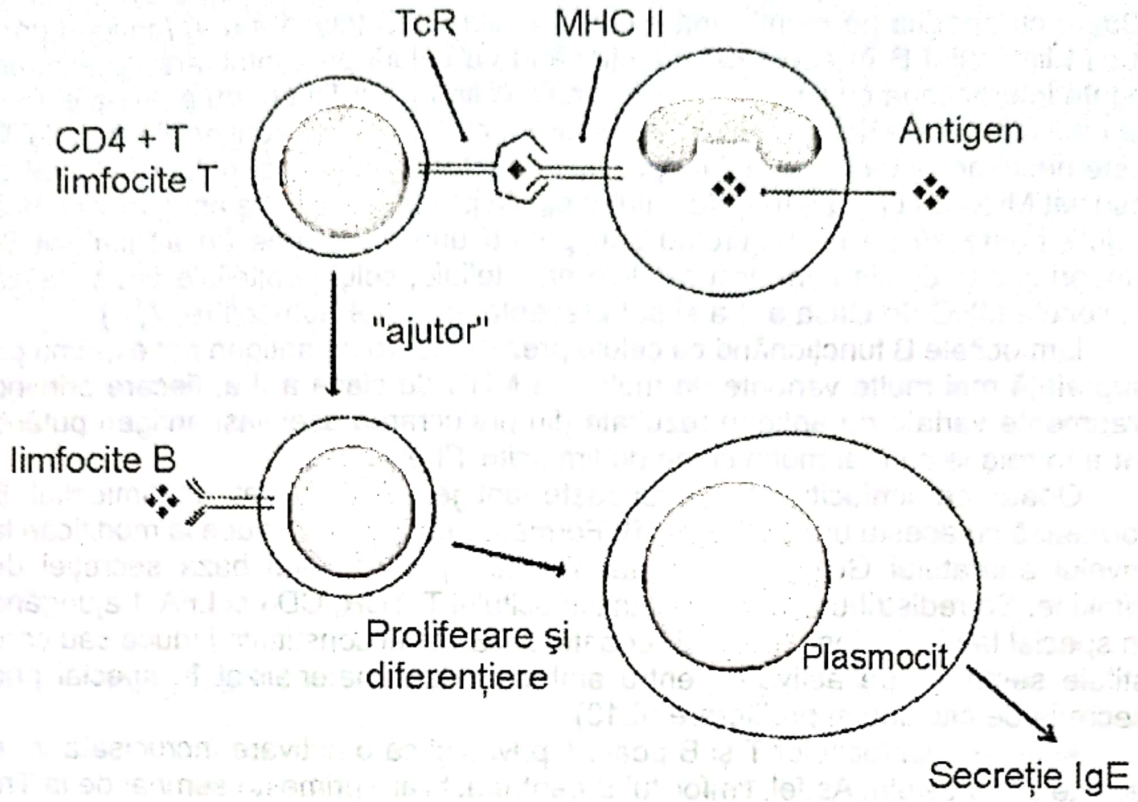


Fig. 4 - Răspunsul imun celular (Melvold P. W., 1997).

A treia precizare se referă la apariţia limfocitelor B de memorie, dacă organismul a venit pentru prima oară în contact cu antigenul respectiv.

Se observă că există în desfăşurarea răspunsului imun umoral câteva momente (etape) cum ar fi: recunoaşterea substanţei pătrunse în organism ca non-self, prelucrarea antigenelor, prezentarea antigenelor, activarea limfocitelor B şi T, proliferarea limfocitelor B şi transformarea lor în celule producătoare de anticorpi (6).

Recunoaşterea moleculei non-self se realizează prin mai multe moduri. Un prim mod ar fi prin intermediul unor molecule de receptori ce se găsesc pe macrofage şi polimorfonucleare şi pot lega specific unele polizaharide. Un al doilea mod de recunoaştere este dat de prezenţa unor anticorpi prezenţi în plasmă în cantităţi mici (în absenţa antigenului) prin stimularea nespecifică a limfocitelor B. Al treilea mod îl reprezintă receptorii pentru antigen de pe limfocitele B, de fapt tot anticorpi. Odată recunoscut ca non-self de către limfocitele B, antigenul poate fi endocitat numai dacă este în formă solubilă (macrofagele în schimb endocitează orice fel de antigen).

Prelucrarea şi prezentarea antigenelor. Antigenul endocitat este degradat parţial de către un mecanism lizozomal (de către macrofage sau celule cu rol de celulă prezentatoare de antigen, care poate în unele cazuri să fie chiar limfocitul B). Prelucrarea antigenului face ca acesta să fie redus la o polipeptidă de 20-30 aminoacizi care se pot ataşa mai uşor moleculelor MHC de clasa a II-a atunci

Scanned with OKEN Scanner

când este readus la suprafața celulei. Prezentarea antigenului pe membrana celulară a limfocitelor B are loc în asociere cu moleculele MHC de clasa a II-a. Odată cu apariția pe membrană a complexului MHC (clasa a II-a) /antigen prelucrat limfocitul B în acest caz funcționând ca celulă prezentatoare de antigen poate interacționa cu limfocitul T helper. Deci limfocitul Th pentru a putea elabora unul dintre cele două semnale necesare proliferării și diferențierii limfocitului B este necesar ca să fie stimulat specific prin intermediul antigenului (prelucrat și asociat MHC de clasa a II-a) de către o celulă prezentatoare de antigen. Această celulă poate să fie un macrofag sau pentru unele antigene un alt limfocit B. Uneori și alte celule cum ar fi celulele endoteliale, celule epiteliale pot sintetiza molecule MHC de clasa a II-a și pot prezenta antigene non-self (6, 7, 8).

Limfocitele B funcționând ca celule prezentatoare de antigen pot exprima pe suprafață mai multe variante de molecule MHC de clasa a II-a, fiecare primind fragmente variate de antigen rezultate din prelucrarea aceluiași antigen putând intra în relație cu mai multe clone de limfocite T'helper (13).

Odată ce limfocitul Th recunoaște antigenul prezentat de limfocitul B formează cu acesta un conjugat T-B. Formarea conjugatului duce la modificări la nivelul aparatului Golgi în limfocitul Th care pot constitui baza secreției de citokine. Se redistribuie pe suprafața limfocitului T, TCR, CD4 și LFA-1 ajungând în special la nivelul joncțiunii T-B. Legătura T-B astfel constituită induce sau constituie semnalul de activare pentru ambele celule materializat în special prin secreția de citokine și proliferare (6,13).

Activarea limfocitelor T și B poate fi privită și ca o activare încrucișată între aceste două celule. Astfel, limfocitul B pentru activare primește semnal de la Th, iar al doilea semnal de la antigenele legate de imunoglobulinele de pe suprafața sa, iar limfocitul Th primește un semnal de la celula prezentatoare de antigen și al doilea de la limfocitul B activat care secretă IL-1 (IL-1 mai este secretat de macrofagul activat). Totodată limfocitul Th secretă o serie de citokine: IL-3, IL-4, IL-5, active pe limfocitul B. Deci, ambele celule secretă citokine care se influențează reciproc (Fig. 5).

În final, se ajunge la proliferarea și diferențierea limfocitului B în celulă producătoare de anticorpi respectiv plasmocit. În același timp, are loc și proliferarea limfocitului Th. Dacă antigenul persistă, proliferarea și producția de citokine a Th persistă ceea ce determină persistența activării limfocitelor B și continuarea secreției de anticorpi. Scăderea cantității de antigen duce la diminuarea până la întrerupere a acestui proces (6, 10, 13).

Limfocitele B de memorie se formează în cursul răspunsului imun umoral primar. Se consideră că aceste celule apar în cursul proliferării limfocitelor B (expansiune clonală) după primirea celor două semnale, odată cu apariția celulelor efectoare (secretoare de anticorpi). Există o diferență netă privind markerii de suprafață ai celulelor B de memorie și celulelor B virgine. Celulele B de memorie exprimă pe suprafața lor receptori de mare afinitate pentru antigen fiind activate ușor chiar atunci când antigenul se găsește în concentrații scăzute. Existența celulelor de memorie face ca la al doilea contact cu antigenul în cursul răspunsului imun secundar, acestea să prolifereze și să se diferențieze mult mai rapid ajungându-se mult mai repede la producția de anticorpi. Desfășurarea răspunsului imun umoral se realizează în organism la nivelul organelor limfoide respectiv la nivelul ganglionilor limfatici. Antigenul ajuns în organism este filtrat, reținut și concentrat la nivelul ganglionilor limfatici. Este cel mai probabil ca anti-

Scanned with OKEN Scanner

genele să întâlnească celula prezentatoare de antigen în acești ganglioni. Dar contactul cu antigenul, formarea agregatului T-B și activarea limfocitelor T poate să aibă loc și în afara organelor limfatice, proliferarea limfocitelor B (expansiunea clonală) are loc numai la nivelul organelor limfoide. Migrarea limfocitelor B activate în organele limfoide are loc în zone denumite centre germinative. Anticorpii produși sunt transportați de limfocite prin canalul toracic în circulația generală, în timp ce limfocitele B de memorie rămân la nivelul foliculilor (6).

Răspunsul imun umoral primar se diferențiază de cel secundar nu numai prin absența celulelor de memorie, dar și prin tipul anticorpilor secretați. Astfel, în răspunsul imun primar, anticorpii produși sunt IgM față de cel secundar unde sunt preponderent de tipul IgG (14).

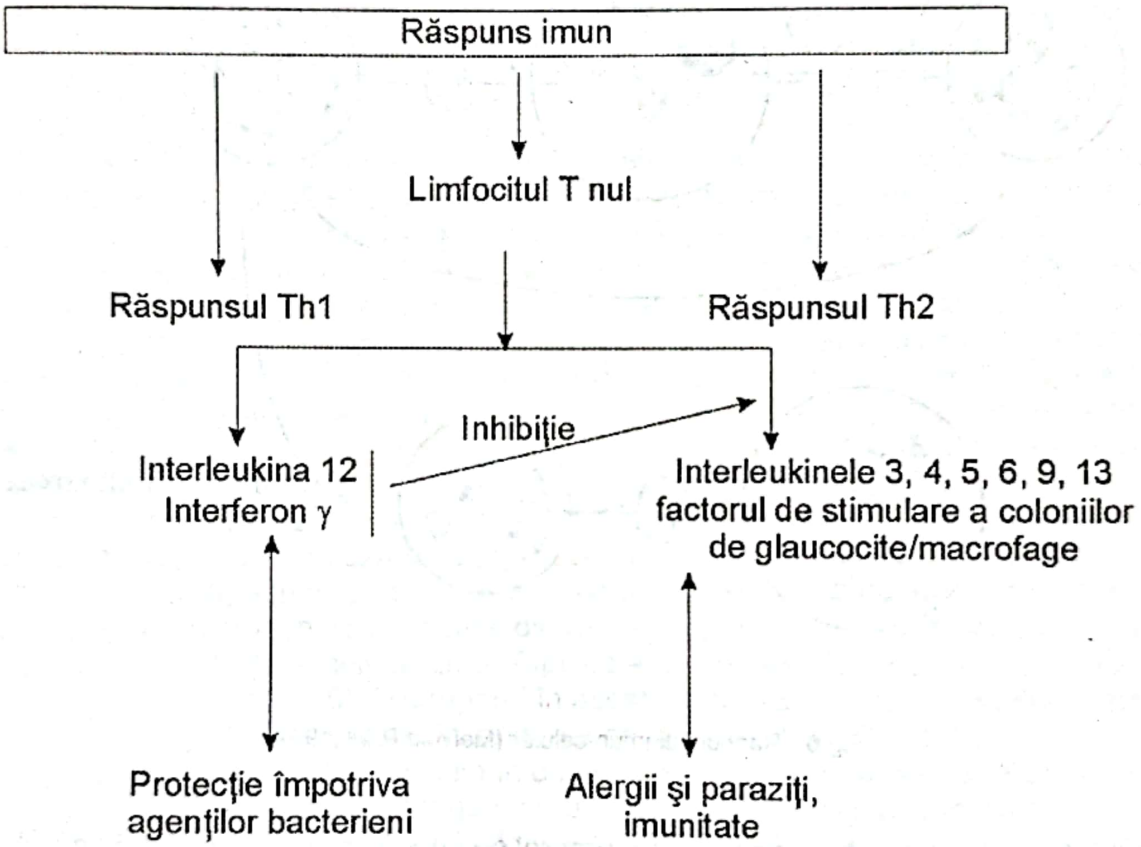


Fig. 5 - Citokine implicite în diferențierea limfocitului T.

8.3 Răspunsul imun celular

Schema generală simplificată a răspunsului imun celular este următoarea celulă prezentatoare de antigen, prezintă antigenul în asociere cu moleculele CMH de clasa I limfocitului CD8+. Prezentarea antigenului constituie pentru limfocitul CD8+ primul semnal în vederea activării acestuia. Al doilea semnal este

Scanned with OKEN Scanner

dat prin intermediul IL-2 secretată de limfocitul Th activat. Primind cele două semnale limfocitul CD8+ proliferează se transformă în limfocit T cu capacitate citotoxică (CTL/*cytotoxic T lymphocyte*). Limfocitele T citotoxice au capacitatea de a recunoaște și distruge celulele țintă respectiv numai celulele care exprimă pe suprafața lor complexe formate din moleculele de clasa I a CMH cu antigenul care a fost prezentat inițial de celula prezentatoare de antigen limfocitului CD8+ (15) (Fig. 6).

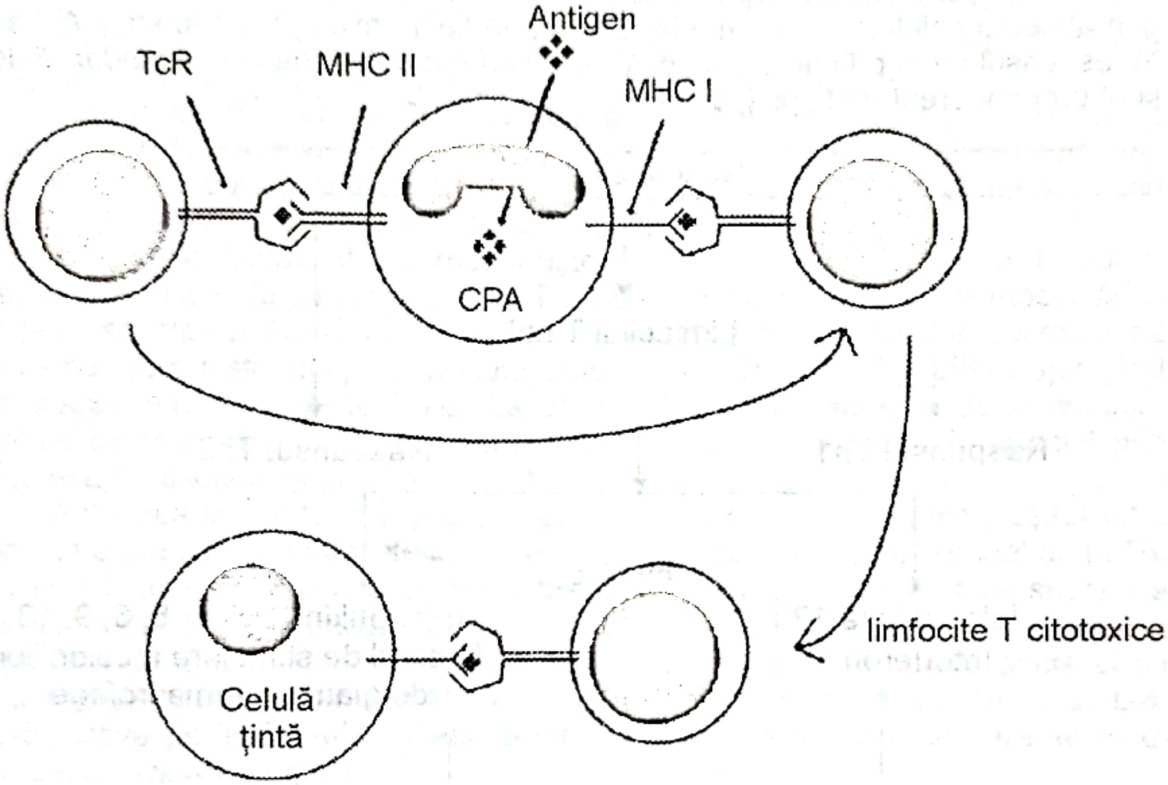


Fig.6 - Răspunsul imun celular (Melvold P. W.,1997).

Ca și în cazul răspunsului imun umoral se impun câteva precizări. Limfocitul T citotoxic reprezintă celula efectoare a răspunsului imun celular. Odată activată, această celulă poate să distrugă celulele care exprimă antigenele pentru care a fost specific activată. Toate celulele organismului exprimă pe suprafața lor antigene care provin din proteinele proprii în asociere cu moleculele CMH de clasa I. Aceste complexe nu sunt recunoscute de limfocitele T citotoxice. În caz că celula este infectată viral, sau proliferează tumoral sau degradarea proteinelor proprii se face defectuos (senescență sau alte cauze) celula va exprima pe suprafața sa aceste proteine alterate sau fragmente de proteine virale sau proteine neoplazice. Exprimarea pe suprafața celulară a acestor proteine se face și prin legarea lor de β2 microglobulină și a moleculelor CMH de clasa I. Limfocitele T citotoxice vor recunoaște aceste proteine, pentru care au fost activate, ca non-self și vor distruge celula purtătoare a acestor proteine alterate. Recunoașterea antigenelor non-self de pe celula țintă de către limfocitele T citotoxice se rea-

Scanned with OKEN Scanner

lizează prin intermediul TCR împreună cu moleculele CD8 (receptor complementar). Recunoaşterea este urmată de exprimarea moleculelor de adeziune LFA-1 de pe membrana limfocitului T citotoxic care se leagă de ICAM de pe membrana celulei ţintă (6).

Un rol important în răspunsul imun celular îl are IL-2. Odată cu contactul între limfocitul T şi celula ţintă limfocitul T secretă IL-2 şi exprimă pe suprafaţa sa receptori pentru IL-2. O a doua sursă de IL-2 pare să o constituie limfocitul Th activat. Prezenţa IL-2 reprezintă al doilea semnal pentru limfocitul T citotoxic şi un factor de recrutare a noi limfocite T citotoxice. Limfocitele Tc deşi numite citotoxice nu exprimă pe suprafaţa lor receptori pentru IL-2, nu proliferează şi nu au activitate citotoxică decât după primirea celor două semnale. Contactul cu celula ţintă duce la secreţia de IL-2 care amplifică răspunsul limfocitelor T citotoxice prin generarea de noi celule Tc şi recrutarea acestora. Iniţial sunt necesare cantităţi mici de IL-2 probabil secretate de limfocitul Th activat şi, ulterior, pe măsură ce limfocitele Tc atacă ţinta se produc mai multă IL-2 şi mai multe Tc activate (CTL) cu proprietăţi citotoxice (9, 11).

Activarea şi proliferarea limfocitelor Th pare a fi realizată de macrofage care fagocitează peptidele non-self rezultate din distrugerea primelor celule ţintă, macrofage care vor procesa antigenul şi îl vor prezenta asociat cu moleculele CMH de clasa a II-a limfocitului Th. Limfocitele Th activate vor secreta primele cantităţi de IL-2 care vor activa (arma) primele limfocite T citotoxice (6, 11).

Faza efectoare a răspunsului imun celular, respectiv faza de liză celulară are loc prin contactul direct între CTL şi celulele ţintă. Mecanismul de distrugere a celulelor ţintă este unul complex care grupează mai multe tipuri de procese. Astfel, în imediata apropiere a celulelor ţintă, limfocitul Tc eliberează granule de perforină, care penetrează membrana celulară, facilitând intrarea în celula ţintă a granzimelor B (o serin protează citotoxică) care induce moartea celulei prin apoptoză (6, 13). Apoptoza este un proces fiziologic de distrugere sau autodistrugere celulară, pentru care celula este dotată cu receptori, căi de transmitere a semnalului tanatogen şi elemente de execuţie (enzime). Granzimele B induc fragmentarea ADN a celulei ţintă, fapt care declanşează apoptoza, respectiv moartea celulei ţintă (16). Distrugând în acest mod celula ţintă, limfocitele Tc distrug mai multe celule ţintă deplasându-se de la o celulă ţintă la alta.

Ca şi în cadrul răspunsului imun umoral o serie de celule din clasa care proliferează după contactul cu antigenul prezentat de macrofag şi care nu se transformă în celule citotoxice, devin limfocite de memorie. Aceste celule vor fi primele implicate în declanşarea răspunsului imun celular la un nou contact cu antigenul.

Tot în cadrul imunităţii celulare intră şi activitatea de distrugere a unei celule ţintă de către o populaţie de celule foarte diverse numite celule NK (*natural killer*/natural ucigaşe). Aceste celule reprezintă în jur de 5% din totalul celulelor sanguine circulante cele mai multe dintre ele fiind non B sau non T. Alte celule au câteva dintre caracteristicile celulelor T, dar alte seturi de receptori. Peste 90% din aceste celule au receptorul Fc (CD16) pentru IgG pe membrana celulară. Mecanismul de distrugere al celulei ţintă este asemănător (eliberarea de perforină şi posibil apoptoza) cu al limfocitelor T citotoxice. Se deosebesc de celulele T prin absenţa receptorului pentru antigen, recunosc antigenul fără restricţie CMH şi nu există celule NK de memorie. Activitatea celulelor NK este în general antitumorală, dar acestea distrug şi celule infectate viral. De asemenea, acţiunea lor pare să fie mult mai rapidă decât în cazul limfocitelor Tc. Sunt

Scanned with OKEN Scanner

activate sau li se exacerbează activitatea de către IL-2 și IFN și exprimă pe suprafața lor receptori pentru IL-2. Celulele NK realizează o supraveghere nespecifică în special antitumorală a organismului.

Un mod de a distruge o celulă țintă de către elementele efectoare ale sistemului imun îl reprezintă citotoxicitatea celulară mediată de anticorpi (ADCC-*antibody dependant cellular cytotoxicity*). În acest caz se combină specificitatea anticorpilor cu capacitatea de distrugere a celulei țintă de către o serie de celule cu proprietăți citotoxice. Astfel, o serie de celule cum ar fi limfocitele Tc, celulele NK, macrofagele sau polimorfonuclearele exprimă pe suprafața lor receptori pentru Fc a imunoglobulinelor (FcR). Anticorpii se leagă specific de celula țintă lăsând liberă porțiunea Fc de care se pot prinde celule cu capacități citotoxice prin intermediul receptorilor pentru Fc de pe suprafața acestor celule. Se consideră că, prin legarea acestor celule de porțiunea Fc a anticorpilor fixați de celula țintă, celulele se activează, distrug celula țintă prin eliberarea de factori litici și secretă TNF și alte citokine (6, 11, 12).

Reglarea răspunsului imun. Distrugerea antigenului pătruns în organism de către sistemul imun se realizează prin intermediul unor celule efectoare activate. Lipsa de control asupra acestor celule poate duce la perturbări grave ale funcționalității organismului respectiv unele dintre ele incompatibile cu viața.

Din aceste motive, există numeroase mecanisme de control al răspunsului imun la diverse nivele. Este foarte important însă faptul că majoritatea mecanismelor de control al răspunsului imun au ca bază fiziologică tot celule participante la răspunsul imun. În cele mai multe cazuri, aceleași celule care desfășoară răspunsul imun au și acțiune inhibitorie asupra răspunsului imun, acțiune care în anumite condiții poate deveni predominantă blocând de cele mai multe ori desfășurarea unui segment al răspunsului imun. Mai multe activități de acest tip pot bloca în final răspunsul imun la un anumit antigen.

Există numeroși factori care influențează natura, intensitatea și durata atât a răspunsului imun umoral, cât și celular. Printre aceștia, cei mai importanți sunt: persistența antigenului, citokinele, limfocitele T supresoare, anticorpii antiidiotipici, controlul genetic (6, 13).

Persistența antigenului. În desfășurarea răspunsului imun persistența antigenului poate asigura până la un punct continuarea răspunsului imun. Antigenele pot persista la locul de contact cu organismul gazdă sau la nivelul foliculilor limfoizi ai ganglionilor regionali. În general, în absența antigenului răspunsul imun poate diminua sau încetează. Dar există numeroase situații în care antigenele persistă și după ce producția de anticorpi a încetat. Situația inversă este însă controversată, în sensul că nu se poate spune cu exactitate că în absența antigenului producția de anticorpi poate continua. Anticorpii, în afara acțiunii lor benefice, au și un efect inhibitor specific asupra propriei lor producții. Se cunoaște că administrarea de anticorpi specifici în cursul răspunsului imun duce la inhibarea producției de anticorpi. Ar exista mai multe explicații, una dintre ele fiind acțiunea directă a anticorpilor asupra limfocitelor B sensibilizate. Această situație s-ar realiza prin legarea simultană pe aceeași celulă a receptorilor Fc și BCR prin intermediul complexelor antigen/anticorp. De asemenea, complexele antigen/anticorp circulante pot avea fie acțiuni inhibitorii, fie de exacerbare a răspunsului imun (1).

Citokinele. Celulele participante la răspunsul imun atunci când sunt activate produc simultan sau succesiv mai multe tipuri de citokine. Citokinele au acțiuni

Scanned with OKEN Scanner

diverse, unele asigurând desfăşurarea sau exacerbarea răspunsului imun, altele inhibându-l. De exemplu, macrofagele secretă IL-1, IL-6 şi TNFα care stimulează răspunsul imun prin stimularea limfocitului T dar produc şi TNFα şi TGFβ cu efect inhibitor. Totodată, limfocitul T activat produce IL-2, IFNγ şi IL-4 activatoare pentru macrofage, dar şi limfotoxină care inhibă activitatea macrofagelor. Această situaţie se întâlneşte la numeroase tipuri de celule, citokinele realizând prin legătura lor de tip acţiune/contraacţiune între diverse celule ale sistemului imun şi nu numai, o adevărată reţea. Există un grad minim de funcţionare a acestei reţele altfel spus, o secreţie de bază, care menţine funcţionalitatea la minim a celulelor sistemului imun de la care se pleacă în cazul în care se declanşează răspunsul imun (17).

Celulele T supresoare. Aceste celule reprezintă o altă cale de supresie a răspunsului imun. Totodată, celulele T supresoare reprezintă o populaţie distinctă de limfocite T (nu sunt nici Th, nici Tc) care supresează specific răspunsul imun. Deşi existenţa ca acţiune a acestor celule a fost mult timp controversată, mai multe tipuri de experimente au demonstrat existenţa şi acţiunea lor citotoxică. Controversele asupra existenţei lor au plecat de la faptul că limfocitele T supresoare exprimă pe suprafaţa lor markerul CD8 şi deci ar putea fi considerate limfocite T citotoxice, dar şi cu rol supresor. şi în prezent există încă puncte de vedere diferite în privinţa existenţei acestui tip distinct de celule. Unul dintre aceste puncte de vedere consideră că un limfocit citotoxic poate deveni limfocit supresor şi invers (6, 13).

Teoria reţelei idiotipice. Se încearcă prin această teorie să se explice un alt mod de supresie a răspunsului imun. Astfel, împotriva anticorpilor produşi în cursul unui răspuns umoral primar (Ac1), se formează o serie de anticorpi dirijaţi împotriva idiotipurilor acestui anticorp (Ac2) aceştia din urmă (Ac2) determină apariţia prin stimularea limfocitului B a unor anticorpi (Ac3) dirijaţi împotriva idiotipurilor (Ac2). Pe măsură ce se formează mai multe generaţii de anticorpi scade nivelul anticorpilor 1 (Ac1), limitând astfel răspunsul imun.

Teoria reţelei idiotipice este mult mai complexă, prezentând imaginea unei reţele în care elementele centrale sunt anticorpi antiidiotip în sensul existenţei perechilor de anticorpi de tipul anticorp antiidiotip / anticorp anti- antiidiotip (6, 13).

Există şi un control genetic al desfăşurării şi limitării răspunsului imun. La şoarece, genele Ir, prin produsele lor, controlează capacitatea de prezentare a antigenului, influenţând net desfăşurarea răspunsului imun. Deşi la om nu s-au identificat asemenea gene, se pare că genele care codifică proteinele din CMH îndeplinesc funcţii de modulare sau supresie a răspunsului imun (6, 12, 13).

Bibliografie

1. HUSTON D.P., The biology of the immune system, JAMA, 1997, 278 (22), 1804-1814.
2. PARHAM P., The anatomy of antigen specific immune response, Immunol. Rev., 1997, 156, 5-180.
3. GARCIA K.C., TEYTON L, WILSON L.A., Structural basis of cell recognition, Annu. Rev. Immunol., 1999, 17, 369-397.
4. DĂNĂILĂ L., ALECU M., COMAN G., Apoptoza. Moartea celulară programată, Edit. Academiei Române, Bucureşti, 1999, 2, 89, 94.
5. BARUERLE P.A., BALTIMORE D., NF-kB, ten years after, Cell, 1996, 87, 13-20.

Scanned with OKEN Scanner

6. KUBY JANIS, Immunology, Ed. W.H. Freeman and Co., New York, 1992, 12, 271-294.
7. BITETTA E.S., FERNANDEZ-BOTRAN R., MYERS C.D. et al, Cellular interactions in the hummoral immune response, Adv. Immunol., 1989, 45, 1-12.
8. RANDOLPH R.J., SNOW F.C., Cognate interactions between helprt T cells and B cells, Immunol. Today, 1990, 11, 361-369.
9. FINKELMAN F.D., KATONA I.M., URBA J.F.Jr. et al, Lymphokine control of in vivo immunoglobulin isotype selection, Annu. Rev. Immunol., 1990, 8, 303-310.
10. ROITT I., Essential Immunology, Eighth Edition, 1994, 5, 81-102.
11. GERMAIN R.N., MHC-dependent antigen processing and peptide presentation: providing ligands for T lymphocytes activation, Cell, 1994, 76, 287-299.
12. DELVES P.J., ROITT I., The immune system, New Engl. J. Med., 2000, 343, (2), 108-117.
13. POPESCU L.M., BANCU A., URSACIUC C., CIALÂCU V., Imunologie medicală, Edit. Universitară "Carol Davila", Bucureşti, 1998, 9, 118-128.
14. BÂRĂ CONSTANTIN, Imunologie fundamentală, Edit. Medicală, Bucureşti, 1966, 214-257.
15. MELVOLD R., Review of immunology, In: Alergic Diseases. Diagnosis and management, Ed. Roy Patterson, Lippincott-Raven, Philadelphia, Fifth Edition, 1997, 1-14.
16. ALISON J.D., NICHOLSON D.V., CHRIS B.R., Activation by apoptotic protease CPP32, by cytiooxic T cell derived granzyme B, Nature, 1995, 377, 446-448.
17. DINTZIS H.M., DINTZIS R.Z., Profound specific suppresion by antigen persistent IgM, IgG, and IgE antibody production, Proc. Natl. Acad. Sci. Usa., 1992, 89, 1113-1117.

9. RĂSPUNSUL IMUNOPATOLOGIC

9.1 Reacţii de hipersensibilitate

Introducerea în organism a unei substanţe non-self duce la elaborarea unui răspuns imun (reacţie imună) care are ca scop eliminarea sau neutralizarea moleculelor non-self. Desfăşurarea răspunsului imun poate să sufere o serie de perturbări din diverse motive, ceea ce va determina o alterare a răspunsului imun. În unele cazuri, alterarea duce la ineficienţa răspunsului imun, în alte cazuri răspunsul imun este în exces ceea ce duce la apariţia unor leziuni tisulare cu expresii clinice extrem de diverse. Este cazul reacţiilor de hipersensibilitate care, în esenţă, denumesc un răspuns imun în exces, supradimensionat, faţă de răspunsul imun normal la acelaşi alergen.

În mod normal celulele efectoare elimină sau neutralizează antigenul fără să existe manifestări clinice. În anumite cazuri cum ar fi starea de hipersensibilitate în care se găseşte un organism eliminarea unui anume antigen (antigenul care iniţial a indus această stare) se face însoţit de o serie de manifestări clinice, uneori deosebit de violente care pot provoca moartea individului gazdă (1, 2).

Mecanismul de producere a stării de hipersensibilitate este complex şi se grefează pe mecanismele normale ale răspunsului imun. În funcţie de aceste mecanisme s-au putut grupa mai multe tipuri de reacţii numite reacţii de hipersensibilitate. Cea mai importantă clasificare utilizată în prezent, clasificarea elaborată de Coombs şi Gell în 1964 criticată pentru mai multe aspecte în special pentru fixismul ei, clasifică reacţiile de hipersensibilitate în patru tipuri, denumindu-le cu cifre de la unu la patru.

Scanned with OKEN Scanner

9.1.a Reacţia de hipersensibilitate de tip I (reacţia anafilactică) (RH-1)

Desfăşurarea reacţiei de hipersensibilitate de tip I este identică pînă la un punct cu răspunsul imun umoral normal, respectiv penetrarea antigenului, activarea limfocitului T prin intermediul celor două semnale, transformarea limfocitului B în plasmocit şi eliberarea de anticorpi specifici.

Diferenţe între răspunsul imun normal şi cel patologic din RH-1 apar la tipul secreţiei de anticorpi. Astfel, în răspunsul imun normal anticorpii sunt de tip IgM şi în mai mică măsură de tip IgG. În cadrul reacţiei de tip RH-1, anticorpii produşi la primul contact cu antigenul sunt anticorpi de tip IgE, parţial IgM şi IgG. Aceşti anticorpi de tip IgE se prind prin porţiunile Fc cu receptorii pentru porţiunea Fc a anticorpilor de pe mastocite şi bazofile (tisulare sau circulante) cu o anume predilecţie pentru ţesutul conjunctiv din aparatul respirator, tub digestiv şi piele. IgE se poate localiza şi pe limfocitele B, eozinofile, macrofage, dar receptorii specifici de pe aceste celule au o mai mică afinitate pentru IgE. În această fază IgE specific rămâne legat de celulele menţionate în special de celulele ce prezintă receptori de mare afinitate pentru IgE (mastocite şi bazofile). Antigenul care a indus producerea de anticorpi IgE se numeşte alergen, iar anticorpii de acest tip se mai numesc reagine. Organismul gazdă în care s-a desfăşurat acest proces se numeşte organism hipersensibilizat la acest alergen, iar starea în care se găseşte se numeşte stare de hipersensibilitate.

Această stare de hipersensibilizare la un alergen este lipsită de manifestări clinice.

Al doilea contact cu acelaşi alergen va duce la recunoaşterea şi legarea alergenului respectiv de anticorpii de tip IgE fixaţi pe mastocite şi bazofile. Cuplarea alergenului cu fragmentele Fab ale IgE fixat pe mastocit sau bazofil constituie un semnal pentru inducerea degranulării în celulele respective cu eliberarea mediatorilor preformaţi, activi biologic şi un semnal pentru începerea sintezei de mediatori sintetizaţi de novo. Eliberarea de mediatori duce la o serie de manifestări clinice diverse, unele putând cauza şi moartea gazdei, proporţionale cu cantitatea de mediatori eliberaţi sau într-o oarecare măsură cu cantitatea de alergen introdusă în organism.

Dintre mediatorii preformaţi care se eliberează, cei mai importanţi sunt: histamina, serotonina, proteaze neutre, hidrolaze acide, peroxidaze, superoxid dismutază, heparină, condroitin sulfat, şi o serie de factori proinflamatori. Dintre mediatorii sintetizaţi de novo, a căror acţiune este de mai lungă durată sunt: eicosanoidele (prostaglandine, leucotriene), factorul activator al plachetelor, bradikinina. Apar o serie de mediatori care provin din celulele atrase în zona de impact cu alergenul (eozinofile, limfocite, macrofage, polimorfonucleare). Citokinele care intervin în RH-1 sunt citokinele care intervin şi în răspusul imun normal: interleukinele 3, 4, 5, 6, 11, factorul stimulator al coloniilor de granulocite, TNF α (3, 4) (Tabelul 6).

Aşa cum s-a evidenţiat principala deosebire dintre răspunsul primar umoral normal şi reacţia de hipersensibilitate întîlnită la unii indivizi este comutarea producţiei de anticorpi IgM, normal, spre IgE. Se pune întrebarea de ce apare această hiperproducţie de IgE, la unii indivizi la alergene care, la indivizii normali, induc producţia de IgM. Răspunsul pare să fie dat de constituţia particulară, determinată genetic la aceşti indivizi. Astfel, aceşti indivizi apreciaţi la 40% din

Scanned with OKEN Scanner

populație au capacitatea determinată genetic de a produce IgE în cantități mult mai mari decât ceilalți indivizi. Astfel, ei au de cele mai multe ori nivele serice de IgE mult mai mari decât indivizii normali în absența stimulării cu alergene. La o stimulare alergenică produc în special anticorpi IgE, caracteristică controlată genetic prin sistemul CMH. Fenotipul HLA-A2 este asociat frecvent cu o secreție crescută de IgE la alergenele din mediul obișnuit. Fenotipurile HLA-B8 și HLA-D3 sunt de asemenea asociate cu producția crescută de IgE (4). Acești indivizi producători în exces de IgE au și o serie de deficiențe la nivelul limfocitelor T în sensul scăderii numerice a limfocitelor T totale prin/sau scăderea limfocitelor T supresoare. Scăderea limfocitelor T totale sau supresoare ar perturba în general răspunsul imun, ceea ce ar putea duce indirect la perturbarea tipului secreției de anticorpi (3, 4).

TABELUL 6

Mediatori ai răspunsului alergic

a) Heparina (raport 6:1 cu histamina)
b) Histamina
   I. vasodilatație
   II. creșterea permeabilității capilarelor
   III. creșterea secreției glandelor mucoasei din căile respiratorii
   IV. stocarea în granule
   V. eliberarea în 1-2 minute după reacția Ag-Ab
   VI. constricția musculaturii netede
c) Factorul Chemotactic al Eozinofilelor al anafilaxiei (ECF-A)
   I. stimularea eozinofilelor să migreze spre locul reacției Ag-Ab
   II. eozinofilele eliberează mediatori secundari (ex. arilsulfatase) care moderează mediatorii primari
d) Leukotriene
   I. produc bronhospasm de 30-1000 ori mai mare decât histamina
   II. produc secreția mucoasă în țesutul căilor respiratorii
e) Kalikreina din bazofile generează alte kinine
f) Serotonina - contractează musculatura netedă
g) Factorul activator al plachetelor crește eliberarea de histamină și serotonină din plachete
h) Prostaglandinele
   I. produc vasodilatație
   II. crește permeabilitatea vasculară
   III. constricția musculaturii netede

Perturbarea secreției de citokine cu apariția de nivele crescute de IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 ar putea avea aceeași cauză. Termenul care desemnează această constituție particulară se numește atopie, iar indivizii se numesc atopici.

Se pune însă întrebarea dacă această hiperproducție de anticorpi de tip IgE care apare la indivizi atopici (la primul contact cu alergenul) poate să apară ocazional sau în anumite condiții și la indivizii normali fără ca aceștia să prezinte o constituție atopică. Sau, altfel spus, dacă un individ normal, fără constituție

Scanned with OKEN Scanner

atopică poate prezenta ocazional o reacţie de hipersensibilitate de tip I. Majoritatea punctelor de vedere consideră că această reacţie apare numai la indivizii atopici. Alte puncte de vedere consideră că orice individ neatopic poate să se sensibilizeze la un alergen dezvoltând ulterior o reacţie de hipersensibilitate de tip I. În acest caz, sensibilizarea se obţine mult mai greu. Pe modele experimentale la animale (câini, şoareci) se obţine sensibilizarea la un alergen cu manifestări clinice care pot duce la moartea animalului. O serie de manifestări clinice similare cu cele întâlnite în RH-1 (exemplu urticaria) se pot întâlni şi la indivizi neatopici, dar la aceştia simptomatologia clinică nu are la bază un mecanism imun normal sau alterat.

Modul concret de comutare a producţiei de anticorpi IgM spre IgE la atopici este realizat de limfocitul T helper prin secreţia în exces a IL-4 orientând limfocitul B spre producţia în exces de IgE. Este foarte clar că mai intervin în această orientare şi alţi factori. Astfel, s-a descoperit la şoarece şi ulterior la om un factor secretat de limfocitul T care este capabil să crească selectiv producţia de IgE la limfocitul B. Denumit factor de promovare IgE (IgE PF/IgE *promoting factor*) are o greutate moleculară de 60 KD şi este codificat de o genă care codifică un factor cu acţiune opusă IgE PF denumit factor de supresie a IgE (IgE-SF/ IgE *supressing factor*). Sinteza acestor doi factori este determinată de alţi doi factori denumiţi factori de creştere a glicozilării (GEF-*glicosilation enhancing factor*) care creşte sinteza IgE şi de factorul de inhibare a glicozilării (GIF-*glicosilation inhibitting factor*) care inhibă glicozilarea şi secreţia de IgE.

Răspunsul în IgE este controlat de factori derivaţi din limfocitul B, denumiţi ca IgE-BF/sCD23 sau CD23 solubil. Acest antigen de suprafaţă al celulelor B este implicat în controlul proliferării şi diferenţierii limfocitelor B. Spre deosebire de IgE-PF acesta nu este glicozilat fiind un fragment al receptorului Fc RII. Clivarea Fc RII este un proces autocatalitic care dă naştere unui fragment solubil cu afinitate pentru IgE (5, 6, 7).

Manifestări clinice. Din punctul de vedere clinic, reacţia de hipersensibilitate se poate manifesta prin reacţii sistemice (anafilaxia sistemică) sau reacţii localizate (anafilaxia localizată).

Termenul de anafilaxie (*ana*-împotriva; *philaxis*-protecţie, în limba greacă) semnifică un răspuns inadecvat al capacităţii de protecţie al organismului şi desemnează manifestările clinice ale reacţiei de hipersesibilitate de tip I. Pentru ca reacţia anafilactică să se producă, este necesară o perioadă de timp de 10-14 zile între primul contact cu alergenul şi al doilea contact care va produce manifestările clinice. Perioada aceasta este necesară pentru formarea de IgE specific şi ataşarea acestor molecule pe membrana mastocitelor şi bazofilelor (Tabelul 7).

Din punctul de vedere al duratei, anafilaxia are o fază acută care se desfăşoară imediat la pătrunderea alergenului în organismul sensibilizat în prealabil, având o durată de până la câteva ore (care se poate prelungi în unele cazuri) şi o fază de reacţie lentă care apare la 4-6 ore de la declanşarea reacţiei anafilactice şi durează 24-48 de ore. Faza acută a anafilaxiei este dominată de manifestările generale sau locale generate de eliberarea în special a mediatorilor preformaţi. Faza lentă a reacţiei anafilactice este caracterizată prin infiltrarea cu neutrofile eozinofile, macrofage, bazofile a organului ţintă. Eozinofilele care exprimă receptori Fc pentru IgG şi IgE par să aibă un rol esenţial în această fază legându-se de alergenul legat de anticorpi (îmbrăcat în anticorpi). Degranularea eozinofilelor cu apariţia unor mediatori ai inflamaţiei de tip leucotriene, proteină

Scanned with OKEN Scanner

bazică majoră, factorul activator al plachetelor. Acești activatori contribuie la distrugerea tisulară care poate să apară în cursul fazei lente a anafilaxiei (8). Șocul anafilactic reprezintă principala manifestare clinică a anafilaxiei sistemice, fiind o manifestare generală a întregului organism. Se produce datorită eliberării bruște și masive a mediatorilor preformați (histamină în special) în condițiile difuzării rapide a alergenului în circulație la un individ puternic sensibilizat la alergenul respectiv. Cu cât cantitatea de alergen pătrunsă în organism este mai mare, cu atât declanșarea și amploarea șocului este mai mare, dar se pot înregistra șocuri anafilactice la cantități insignifiante de alergen. În urma acțiunii mediatorilor eliberați brusc, apar semne clasice de șoc, hipotensiune, hipovolemie, tahicardie, răcirea extremităților, bronhospasm. În absența tratamentului de urgență se poate instala în multe cazuri moartea.

TABELUL 7

Caracteristicile reacţiilor de hipersensibilitate (Hunt R., 2000)

Caracte-ristici	Tip I (anafilactic)	Tip II (citotoxic)	Tip III (complexe imune)	Tip IV (tip întârziat)
anticorpi	IgE	IgG, IgM	IgG, IgM	Nici unul
antigen	exogen	suprafața celulei	solubil	Țesuturi și organe
timp de răspuns	15-3 minute	minute, ore	3-8 ore	48-72 ore
simptome	eritem sau placard urticarian	necroza și liza celulară	eritem și edem	eritem și induraţie
histologie	bazofile și eozinofile	anticorpi și complement	complement și neutrofile	monocite și limfocite
se poate transfera cu	anticorpi	anticorpi	anticorpi	celule T
exemple	atopie, astm, febră de fân	eritroblastoza fetală, nefrita (sindrom Goodpasture)	plămân de fermier, lupus eritematos	testul la tuberculină, granulom

Anafilaxia localizată reprezintă tipul de reacție de hipersensibilitate de tip I localizată la un organ țintă reprezentând de cele mai multe ori și organul care ia contact primul cu alergenul. Cele mai importante manifestări clinice în acest caz sunt: rinita alergică, astmul bronșic alergic, eczema (dermita atopică), urticaria și angioedemul (edemul Quincke), febra de fân (rinita alergică cauzată de polen). Simptomatologia specifică acestor entități clinice este dată de acțiunea mediatorilor asupra structurilor specifice organelor țintă (bronhoconstricție în cazul astmului bronșic), creșterea permeabilității capilare la nivelul pielii etc. Alergenele

Scanned with OKEN Scanner

care pot declanşa aceste reacţii sunt foarte diferite (praful de casă, mucegaiurile, proteine animale, polenuri, alergene alimentare, medicamente, vaccinuri, diverse substanţe chimice), dar mecanismul general al acestor boli, care în final duce la eliberarea de mediatori este acelaşi. Asocierea efectelor produse de mediatori cu reacţii inflamatorii poate modifica într-o oarecare măsură importanţa manifestărilor clinice.

Experimental, este cunoscută (dar mai puţin folosită în prezent) proba Prausnitz-Küstner care demonstrează transmiterea prin anticorpi a hipersensibilităţii de tip I de la un individ la altul. Injectarea serului unui individ alergic în tegumentul unui individ nealergic nu produce iniţial nici o reacţie. Dacă pe locul primei administrări se injectează alergenul la care primul individ este alergic, se produce o reacţie locală (eritem, edem) datorită prezenţei anticorpilor de tip IgE de la primul individ.

Diagnosticul reacţiei de hipersensibilitate de tip I se realizează pe baza simptomatologiei clinice apreciată în legătură cu posibilitatea de contact cu alergenul şi pe baza investigaţiilor biologice. În acest ultim caz, se caută să se pună în evidenţă printr-o metodă oarecare prezenţa anticorpilor IgE specifici.

O primă metodă o reprezintă testele cutanate. Se administrează alergenul cunoscut prin înţepare *(prick test),* scarificare sau administrare intradermică la nivelul pielii pacientului de testat. Apariţia unei reacţii cutanate datorate anticorpilor IgE pe mastocitele din pielea pacientului testat certifică reacţia alergică de tip I la alergenul respectiv ori de câte ori alergenul va veni în contact cu acest pacient se va declanşa o reacţie de tip I. Testarea pozitivă se apreciază în funcţie de dimensiunile papulei comparativ cu dimensiunile unei papule martor (administrare de ser fiziologic) şi în funcţie de o anumită scală.

Dozarea imunoglobulinelor E totale se realizează prin tehnica radioimunologică- RIST *(radio immuno sorbent test)* sau PRIST *(paper radio immuno sorbent test)* din serul bolnavului de cercetat prin intermediul radioizotopilor. În general, pacienţii atopici au valori peste 200 U.I./ml. Interpretarea rezultatelor atât la RIST, PRIST cât şi la determinările efectuate prin metoda ELISA prezintă un anumit grad de relativitate care trebuie cunoscut.

Dozarea IgE specific la un anumit antigen se face asemenea IgE total prin mai multe tehnici. Deşi se efectuează relativ greu, valoarea acestei probe este mult mai mare mai ales în unele cazuri în care anamneza nu sugerează contactul pacientului cu un anume alergen şi nu se pot efectua testele cutanate. Dozarea histaminei serice are o valoare limitată în diagnosticul reacţiei de hipersensibilitate de tip I datorită faptului că există numeroase alte afecţiuni în care histamina poate prezenta valori crescute.

* *
*

O serie de experimente au arătat că în cursul reacţiei de hipersensibilitate de tip I în afară de anticorpi de tip IgE apar şi anticorpi de tip IgG. Serul pacienţilor astmatici conţine în principal IgE, dar şi IgG existând o corelaţie pozitivă între aceste două tipuri de anticorpi. Fracţiunea IgG_4 a imunoglobulinelor G este cea care se întâlneşte la pacienţii astmatici corelându-se cu IgE. De asemenea, în cursul imunoterapiei tot fracţiunea IgG_4 este crescută. Se pune problema dacă această creştere este un epifenomen sau IgG_4 are şi alte roluri. Răspunsul a fost dat prin demonstrarea faptului că există receptori pentru IgG_4 cu afinitate slabă dar demonstrabilă pe suprafaţa mastocitelor şi bazofilelor. Anticorpii anti-IgG_4 pot induce eliberarea de histamină. Anticorpii de tip IgG_1, IgG_2, IgG_3 nu au

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

această capacitate. Se consideră că anticorpii de tip IgG_4 sunt anticorpi sensibilizanți comportându-se ca și anticorpii de tip IgE.

Alte tipuri de investigații au arătat că există anticorpi de tip IgG (9, 10) dirijați nu împotriva alergenului, ci împotriva porțiunii Fcε a imunoglobulinelor E (11, 12). Se formează complexe anticorpi IgG-anticorpi IgE care circulă în sânge și ar putea modula secreția de IgE sau pot bloca receptorii de IgE de pe mastocite și bazofile (10).

În prezent, rolul anticorpilor IgG_4 rămâne controversat. Unele puncte de vedere consideră că au un rol minor în diagnosticul bolilor alergice. Alte puncte de vedere consideră că, în concentrații mici, acești anticorpi se comportă ca și anticorpii IgE, cuplându-se cu antigenul pe suprafața mastocitelor și bazofilelor, iar în concentrații mari (mai ales când există concentrații mari de alergen) se comportă ca anti-anticorpi (de natură IgG, nu numai IgG_4) dirijați împotriva anticorpilor IgE, blocându-le activitatea (10).

9.1.b Reacţia de hipersensibilitate de tip II

Acest tip de reacție are loc în condițiile în care alergenul se găsește (încastrat) pe membrana unei celule străine ajunsă în organism sau pe o celulă proprie organismului. În acest caz, distrugerea sau neutralizarea alergenului are ca rezultat și distrugerea celulei purtătoare a acestui alergen. Din acest motiv, reacția mai poartă numele de reacție citotoxică.

În cadrul acestei reacții, anticorpii specific formați se cuplează cu antigenul de pe suprafața celulei determinând liza celulei purtătoare de antigen prin mai multe tipuri de mecanisme (2).

Un prim mecanism îl constituie liza celulei prin intermediul acțiunii anticorpilor și a complementului. Se activează complementul pe calea clasică de către anticorpi ce au fixat antigenul formându-se complexul de atac cu distrugerea celulei. Tot un mecanism pe baza complementului poate produce liza celulară prin scindarea fracțiunii C3 în C3a și C3b. Fracțiunea C3a are un efect chemotactic pentru polimorfonucleare, iar fracțiunea C3b se leagă de receptorul său de pe celula țintă servind împreună cu fragmentul Fc din anticorpii fixați pe antigen drept receptori pentru macrofage care vor distruge celula purtătoare de antigen (2) (Fig.7).

Un al treilea mecanism îl reprezintă distrugerea celulei purtătoare de antigen prin cuplarea acestui antigen cu anticorpi specifici, iar prin fragmentul Fc al acestora cuplarea cu o celulă citotoxică purtătoare de receptori Fc (mecanism denumit citotoxicitate celulară dependentă de anticorpi-ADCC/ *antibody dependant cellular cytotoxicity*). Diagnosticul reacției de hipersensibilitate de tip II se face evidențiindu-se antigenele celulare sau anticorpii specifici prezenți în ser. Cele mai cunoscute metode sunt: testul Coombs și imunofluorescența.

În cazul testului Coombs se pot determina anticorpi anti-eritrocitari. Prin intermediul testului Coombs direct se pun în evidență anticorpii prezenți pe hematii, iar prin intermediul testului Coombs indirect se evidențiază anticorpii antieritrocitari circulanți.

Prin testele de imunofluorescență se realizează evidențierea (vizualizarea) antigenelor tisulare sau evidențierea cuplării acestora cu anticorpi din serul bolnavilor. Anticorpii legați de o substanță fluorescentă permit vizualizarea dis-

punerii tisulare a antigenelor sau a complexelor antigen/anticorp la nivel tisular. Dozarea serică a complementului poate aduce indicaţii atunci când prezintă nivele scăzute, dar trebuie considerat faptul că scăderea complementului poate avea şi alte cauze.

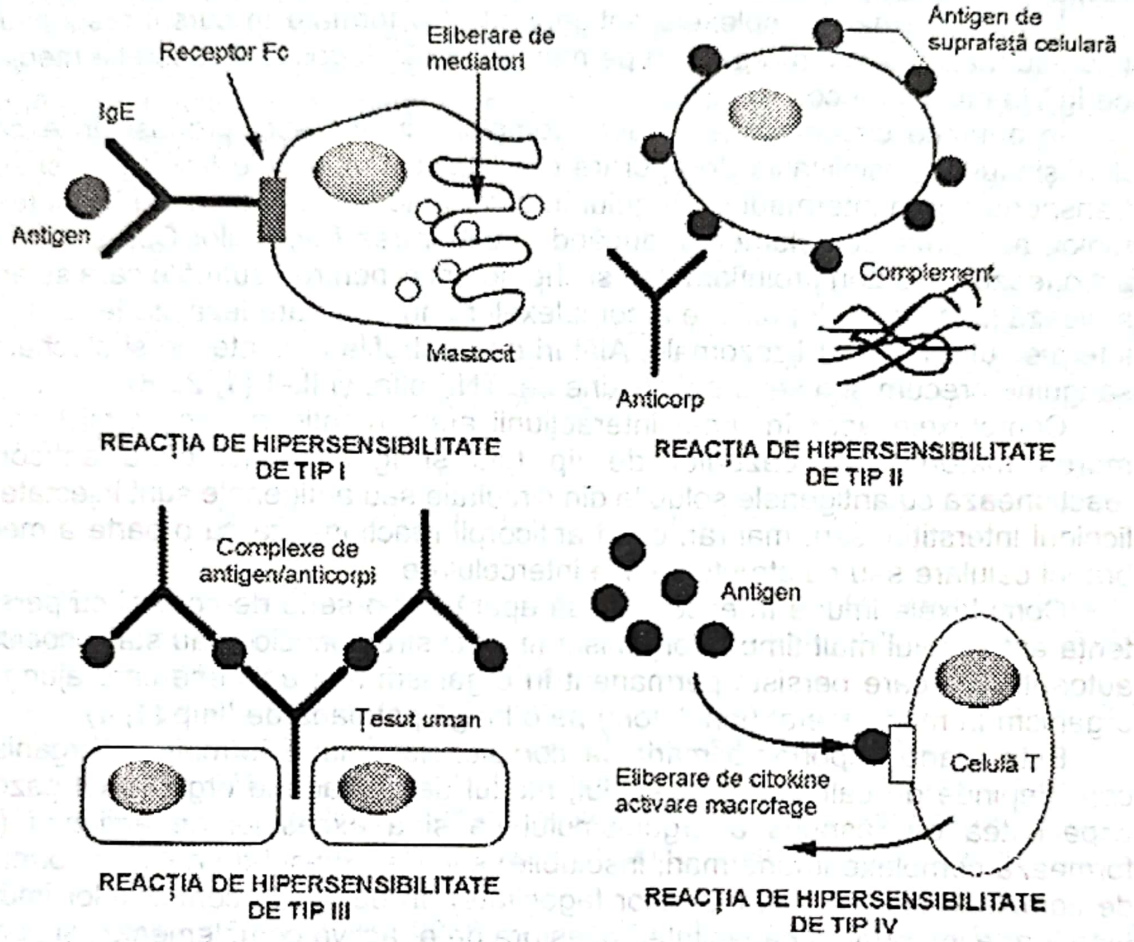


Fig. 7 - Reacţii de hipersensibilitate (Rieder J. M., 1994).

Principalele afecţiuni care au la bază reacţia de hipersensibilitate de tip II sunt: boala hemolitică a nou-născutului (o incompatibilitate de sistem Rh sau ABO între mamă şi făt), anemiile hemolitice autoimune (distrugerea eritrocitelor prin autoanticorpi), purpura trombocitopenică (distrugerea trombocitelor prin autoanticorpi), sindromul Goodpasture (distrugerea celulelor de la nivelul plămânului şi a glomerulilor renali).

Reacţia de hipersensibilitate de tip II este întâlnită şi în cadrul reacţiei post transfuzionale care apare în urma transfuziei accidentale cu sânge incompatibil. Are loc o distrugere a celulelor transfuzate prin intermediul mecanismelor reacţiei de hipersensibilitate de tip II. În afară de anemie, hemoglobinurie, apar semne generale ca: febră, hipotensiune, tulburări digestive, alterarea stării generale. Un grad de citoliză mediată de anticorpi apare şi în cadrul fenomenelor de respingere a grefelor, la circa 48 de ore de la transplant.

Scanned with OKEN Scanner

9.1.c Reacţia de hipersensibilitate de tip III

Acest tip de reacție este supranumită și hipersensibilitatea mediată prin complexe imune, deoarece complexele imune antigen/anticorp formate în cursul răspunsului imun provoacă indirect leziuni tisulare.

În mod normal, complexele antigen/anticorp formate în cursul răspunsului imun sunt eliminate din organism pe mai multe căi: fagocitoză, secreție mediată de IgA la nivelul mucoaselor.

În anumite circumstanțe, aceste complexe imune sunt produse în exces, depășindu-se posibilitățile de epurare de către mecanismele fiziologice și sunt transportate prin intermediul sângelui în diverse țesuturi. Ajunse la nivelul țesuturilor, activează complementul ducând la eliberarea fracțiunilor C3a și C5a ce acționează ca factori proinflamatori și chemotactici pentru neutrofile care se acumulează la locul de depozitare a complexelor imune și care lezează țesutul prin intermediul enzimelor lizozomale. Alături de neutrofile mai intervin și plachetele sanguine precum și o serie de citokine ca: TNF alfa, și IL-1 (1, 2, 8).

Complexele apar în urma interacțiunii antigen/anticorp (anticorpii fiind în marea majoritate a cazurilor de tip IgG și IgM) atunci când anticorpii reacționează cu antigenele solubile din circulație sau antigenele sunt injectate în lichidul interstițial sau, mai rar, când anticorpii reacționează cu o parte a membranei celulare sau cu structurile fixe intercelulare.

Complexele imune în exces pot să apară într-o serie de condiții cu persistența antigenului mult timp în organism (infecții streptococice sau stafilococice), autoantigene care persistă permanent în organism sau antigene care ajung în organism în mod repetat (inhalatorii) pe o lungă perioadă de timp (1, 4).

Este foarte importantă mărimea complexelor imune formate în organism care depinde de calitatea antigenului, modul de contact cu organismul gazdă, capacitatea de răspuns a organismului ca și a excesului de anticorpi (se formează complexe imune mari, insolubile) sau de excesul de antigen (formare de complexe imune mici, mai ușor fagocitate). În patologia complexelor imune este foarte importantă capacitatea acestora de a activa complementul, și poate mai puțin natura antigenului.

Depunerea complexelor imune este favorizată de mai mulți factori: mărimea complexelor imune, persistența lor în circulație, eliberarea de mediatori biochimici ca urmare a activării complementului cu creșterea permeabilității vasculare, irigația sanguină a unor țesuturi cu prezența circulației de tip terminal. Un loc preferențial de depunere al complexelor imune îl reprezintă membrana bazală a vaselor de sânge de la nivelul rinichilor și al pielii.

Prototipul manifestărilor clinice în reacția de hipersensibilitate de tip III îl reprezintă fenomenul Arthus. Reacția Arthus apare la injectarea unei antigene la un organism deja imunizat la alergenul respectiv. În acest caz, antigenul se va cupla cu anticorpii specifici în vasele de sânge de la locul injectării și se va depune la nivelul pereților vaselor de sânge unde va activa complementul, va atrage polimorfonuclearele care vor distruge vasul prin enzime lizozomale apărând tromboza vasculară. Clinic apare în câteva ore eritem, edem și necroză la locul administrării antigenului.

Boala serului apare în urma injectării unui ser heterolog în cadrul profilaxiei antiinfecțioase folosită în prezent la un organism uman. În cadrul formei primare

Scanned with OKEN Scanner

a bolii serului nu este nevoie de un contact anterior cu alergenul. În cadrul formei accelerate a bolii serului există un contact anterior cu alergenul. În cursul administrării unui ser heterolog cantitatea de antigen este foarte mare şi va genera un răspuns în anticorpi la fel de mare care va avea ca efect formarea masivă de complexe antigen/anticorp (complexe imune circulante). Acestea se vor depune la nivelul membranelor bazale vasculare în special la nivelul pielii, articulaţiilor, endoteliului glomerular. Se activează complementul şi se produc distrucţii tisulare. Se produc ocazional şi anticorpi IgE care pot da simptomatologie de tip şoc anafilactic. Clasic, simptomele apar după 10 zile de la administrarea antigenului şi se caracterizează prin: febră, artrită, erupţii urticariene, glomerulonefrită, miocardită, rash, adenopatii. Evoluţia este în general favorabilă, dar se pot înregistra cazuri cu prognostic rezervat.

Ca atare, boala serului se întâlneşte extrem de rar, dar sunt descrise o serie de echivalenţe de boli ale serului cum ar fi: boli infecţioase (meningite, parazitoze), boli autoimune (LES, artrită reumatoidă), glomerulonefrită poststreptococică, alergii medicamentoase, sindrom paraneoplazic. În toate aceste afecţiuni, există nivele crescute ale complexelor imune care realizează distrucţii în diverse ţesuturi (2, 4,13).

9.1.d Reacţia de hipersensibilitate de tip IV

Denumită şi reacţia de hipersensibilitate întârziată sau celulară, acest tip de reacţie reprezintă un răspuns imun celular patologic, exagerat, mai puţin adecvat necesităţilor de a distruge antigenul.

Sunt implicate numai componentele celulare ale răspunsului imun şi mai multe tipuri de citokine fără să participe anticorpii sau complementul.

Antigenele care declanşează şi mai ales întreţin acest tip de reacţie cuprind, în general, agenţi infecţioşi (bacterii, protozoare patogene), antigene tumorale, antigene legate de grefă, mucegaiuri, proteine animale, compuşi de metale grele.

Schema de desfăşurare generală a acestui tip de reacţie este următoarea: macrofagele prezintă antigenul limfocitelor T helper 1 (Th1) care se activează şi elimină mai multe tipuri de citokine: factorul inhibitor al migrării macrofagelor (MIF), factorul chemotactic pentru macrofage (MCF), factorul de activare a macrofagelor (MAF), IL-2, TNF-beta, IFN-gamma. Cele mai multe dintre aceste citokine acţionează asupra macrofagelor ducând la creşterea activităţii fagocitare a acestora şi eliberarea de enzime lizozomale care induc distrugeri tisulare localizate (2, 4). Desfăşurarea acestei reacţii necesită un timp de 24-48 de ore, primele semne clinice apărând după acest interval (reacţie întârziată). Limfocitele T care participă la acest tip de reacţie sunt o categorie specială de limfocite T helper respectiv T-DTH care prezintă pe suprafaţă markerul CD4 şi sunt activate de antigene plus moleculele CMH de clasa a II-a. Activarea, în special, a acestor limfocite cu secreţia de citokine în exces ar duce la producerea reacţiei de hipersensibilitate întârziată (14, 15).

Evoluţia clinică a reacţiei de hipersensibilitate întârziată este cel mai bine sugerată de fenomenul Koch. Astfel, injectarea la hamster de bacili tuberculoşi este urmată de apariţia la locul injectării la un interval de 10-14 zile a unor noduli care ulterior se ulcerează. Bacilii sunt răspândiţi în tot organismul prin inter-

Scanned with OKEN Scanner

mediul sistemului limfatic și animalul moare în 6-12 săptămâni. Administrarea de bacili în diferite locuri la acest animal după 4-6 săptămâni de la prima infecție duce la apariția de noduli care au o evoluție rapidă ulcerând și vindecându-se în câteva zile. Totodată bacilii au tendința să nu se răspândească în organism. Explicația constă în intervenția imunității celulare aptă să neutralizeze administrările ulterioare de bacili.

Administrarea de tuberculină (testul Mantoux/reacția la tuberculină) respectiv antigenele solubile din micobacterii au ca răspuns prezența unui infiltrat dermic, clinic o papulă care apare la 48-72 de ore de la administrare, în caz că pacientul a avut un contact anterior cu bacilii tuberculoși fiind desensibilizat la antigenele respective.

Aspectul histologic al acestor tipuri de reacții îl constituie reacția granulomatoasă. În prezența unor antigene microbiene persistente (bacilul tuberculos, bacilul leprei, leishmania) se formează, prin activitatea macrofagelor, o zonă de necroză înconjurată de celule modificate, mari, alungite, uneori polinucleate, numite celule epitelioide sau celule gigant la care se adaugă și macrofagele care se înconjoară de o zonă de fibroză. În general, granulomul se produce prin persistența antigenelor. În multe cazuri necroza poate să lipsească întâlnindu-se numai zona de celule gigante și epitelioide încapsulată de o zonă fibrotică mai mult sau mai puțin evidentă (2, 4).

Un alt tip de reacție îl reprezintă *Reacţia Jones-Mote*. Apare la aproximativ 24 de ore de la contactul cu antigenul solubil, fiind caracterizată de apariția la locul de contact al unui infiltrat bazofil, macrofagele fiind în cantitate mult mai redusă.

Reacția de hipersensibilitate întârziată se manifestă mai mult sau mai puțin pregnant în multe tipuri de afecțiuni. Principala afecțiune în care reacția de hipersensibilitate întârziată are rolul preponderent este dermita de contact. În acest caz, contactul direct cutanat cu o substanță chimică la un organism anterior sensibilizat duce la formarea la locul de contact a unui eritem, edem, vezicule care apar la 24-48 de ore. Substanța chimică de obicei cu moleculă mică se comportă ca haptenă combinându-se cu proteinele din piele și formând un antigen capabil să fie preluat și prelucrat de celulele prezentatoare de antigen, în cazul pielii, celulele Langerhans. Aceste celule vor prezenta antigenul celulelor Th1 care vor declanșa activarea macrofagelor și reacțiile tisulare locale de tip eritem, edem, vezicule, de pe suprafața epidermului, iar în straturile profunde spongioză și veziculație prin prezența infiltratului intradermic în care se găsesc limfocite CD4+ și CD8+. Deși este o reacție de tip IV, nu se formează în acest caz o reacție granulomatoasă.

Spre deosebire de dermita de contact, sarcoidoza este o boală în care reacția granulomatoasă este prezentă și reprezintă principalul element patogenic al bolii. Apar granuloame formate din celule gigant, celule epitelioide, macrofage, limfocite T, limfocite B, oriunde în organism. Cauza o constituie activarea anormală din motive necunoscute a limfocitelor T (4).

Diagnosticul reacției de hipersensibilitate întârziată se face prin două tipuri de metode: testele epicutane și testele de transformare limfoblastică. În cazul testelor epicutane se aplică pe tegumentul pacienților mici rondele de hârtie de filtru îmbibate cu substanțe chimice diverse care trebuie testate fiind bănuite că ar declanșa hipersensibilitatea de contact (eczemă de contact). După 48 de ore de la aplicație, substanța la care pacientul a fost sensibilizat anterior dezvoltă sub rondelele aplicate eritem sau edem, mai rar vezicule.

Scanned with OKEN Scanner

Testul de transformare limfoblastică constă în punerea în contact a limfocitelor bolnavului în cultură cu alergenul incriminat în producerea hipersensibilizării. Dacă după 72 de ore în cultura de limfocite se găsesc un număr de blaşti considerat semnificativ se consideră că pacientul a fost sensibilizat anterior la alergenul introdus în cultură. Ambele teste evidenţiază hipersensibilitatea de tip celular.

Reacţia de hipersensibilitate de tip V. Denumită şi reacţie de hipersensibilitate de stimulare, aceasta nu este cuprinsă în clasificarea Coombs şi Gell. Ulterior, fiind considerată ca un tip distinct de reacţie de hipersensibilitate este alăturată celorlalte patru tipuri incluse în clasificarea Coombs şi Gell. Exemplul clasic al acestui tip de reacţie este întâlnit în boala Basedow. Astfel, TSH (hormon de stimulare a tiroidei produs de glanda pituitară) se prinde de receptorii de pe celula tiroidiană ce realizează activarea adenil-ciclazei. Este foarte importantă porţiunea din enzimă (sau din receptor) împotriva căreia se formează autoanticorpi. Dacă aceşti autoanticorpi sunt dirijaţi împotriva unor determinanţi situaţi în apropierea părţii active a enzimei (sau a receptorului) pot duce la blocarea enzimei. Dacă determinanţii împotriva cărora acţionează autoanticorpii sunt situaţi mai departe de situsul activ al enzimei, autoanticorpii fiind mai departe de zona activă a acesteia, enzima poate fi stimulată (1).

9.2 Autoimunitatea

Apariţia unui răspuns imun dirijat împotriva propriilor structuri ale organismului gazdă poartă numele de autoimunitate. Este un răspuns patologic, caracterizat prin apariţia de autoantigene, clone de limfocite T autoreactive şi autoanticorpi. Elementele efectoare ale sistemului imun vor reacţiona cu propriile structuri denumite autoantigene realizând perturbări şi distrucţii celulare în diferite ţesuturi cu aspecte clinice extrem de diverse.

Există numeroase situaţii ce determină dirijarea răspunsului imun împotriva propriilor structuri: contactul sistemului imun cu structurile "privilegiate imunologic" prin diverse traumatisme sau alte cauze; o serie de substanţe cu moleculă mică ce interacţionează cu structurile self producând noi antigene (nerecunoscute de sistemul imun ca proprii) răspunsul imun normal la anumite antigene poate declanşa apariţia de anumite clone de limfocite care reacţionează (încrucişat) la propriile antigene; deficienţa limfocitelor T supresor; dereglări ale reţelei de citokine (exces de IL-2); perturbarea reţelei idiotip/antiidiotip, precum şi o serie de factori genetici (2, 14, 16).

Producerea de autoanticorpi duce la apariţia a o serie de aspecte comune cu celelalte tipuri de reacţii de hipersensibilitate. Astfel, au loc fenomene de citotoxicitate (hipersensibilitate de tip II) prin liza mediată de complement; apar leziuni prin acţiunea complexelor imune formate, care se depun în ţesuturi (hipersensibilitate de tip III) şi fenomene legate de limfocitul T (hipersensibilitate de tip IV). Autoimunitatea este prezentă în numeroase afecţiuni, dar există boli în care autoimunitatea reprezintă principalul mecanism de producere a bolii (lupus, artrită reumatoidă, pemfigus vulgar) sau boli în care mecanismul autoimun are o mai mare sau mai mică importanţă (scleroza sistemică progresivă, sclerodermia, miastenia gravis). Primele sunt considerate boli autoimune,

Scanned with OKEN Scanner

iar celelalte - boli care au o componentă autoimună. În senescență, apariția autoanticorpilor este considerată un fenomen cvasinormal. De asemenea, reacția de tip V are la bază producerea de autoanticorpi (2,14,16).

* *
*

Alte aspecte patologice ale răspunsului imun au o importanță redusă în cadrul reacției alergice la medicamente și nu fac obiectul acestei lucrări.

Bibliografie

1. ROITT IVAN, Essential Immunology, Ninth Edition, Blackwell Science, 1997, 16, 328-352.
2. KUBY JANIS, Immunology, W.H. Freeman and Co., New York, 1992, 16, 352-383.
3. HYDE M. RICHARD, Immunology, Third Edition, A Waverty Co., Philadelphia, Baltimore, 1995, 9, 179-202.
4. POPESCU L.M., BANCU A., URSACIUC C., CIALÂCU V., Imunologie medicală, Edit. Universitară Carol Davila, București, 1998, 20, 284-306.
5. KISAKI T., LEUNG D., JARDIEU P. et al, Regulatory effects of human IgE-binding factor in the IgE synthesis by human and rat lymphocytes, Eur. J. Immunol., 1988, 18, 1663-1670.
6. DELESPEZSSE G., SARFATI M., HOFSTELLER H., Human IgE - binding factors, Immunol. Today, 1989, 10, 159-163.
7. ASTORQUIZA M.I., VALDES M., Suppression of passive cutaneous anaphylactic reaction by human serum factor, J. Invest. Allergol. Clin. Immunol., 1994, 4(6), 291-296.
8. VOICULESCU L., Noțiuni de imunologie și imunopatologie, Edit. Academiei Române, București, 1999, 15, 323-364.
9. NAKAWAGA, DE WEEK AL., Membrane receptor for the IgG4 subclass on human basophils and mast cells, Clin. Rev. Allergy, 1983, 2, 198-208.
10. BOLUKA L., FERNANDEZ-CALAAS, BERRENS L., Role of IgG in type I allergy, An unsolved problem, Invest. Allergol. Clin. Immunol., 1997, 7(14), 205-210.
11. JOHANSON S.G.C., Antibodies in human serum, J. Allergy Clin. Immunol., 1986, 77, 555-557.
12. STADLER B.M., GANG C., VOGEL M. et al, IgG anti IgE autoantibodies in immunoregulation, Arch. Allergy Apl. Immunol., 1991, 94, 83-88.
13. CRISTEA MARIN, Reacții alergice, Imunologie, fiziopatologie, biochimie, Edit. Academiei, București, 1983.
14. MELVOLD R. W., Review of immunology in allergic diseases diagnosis and management, Fifth Edition, Ed. Roy Patterson M.D., Lippincott-Raven, Philadelphia, New York, 1997, 1-26.
15. STRET N.E., MOSMANN T.R., Functional diversity of T lymphocytes due to secretion of different cytokine patterns, FASEB. J., 1991, 5, 171-179.
16. SHOENFELD Y., ISENBERG D.A., The mosaic of autoimmunity, Immunol. Today, 1989, 10, 123-129.

Scanned with OKEN Scanner

Partea a II-a

REACŢII ADVERSE LA MEDICAMENTE

1. DEFINIŢIE

Introducerea unui medicament (respectiv o moleculă cu numeroase proprietăți fizice, chimice și biologice) în organism generează interacțiuni multiple medicament/organism dintre care numai una (sau numai câteva) sunt dorite de terapeut (efecte curative, paliative, de suport al unor funcții ale organismului, substitutive, chemoterapeutice, restructurative). Restul interacțiunilor medicament/organism în puține cazuri pot completa efectul principal al medicamentului sau în cele mai multe cazuri pot duce la efecte diferite de acțiunea principală a medicamentului. Fără să existe o definiție riguroasă în limbajul medical uzual acest tip de efecte, asociate efectului principal al unui medicament au fost denumite efecte secundare. Efectele secundare sunt datorate în cea mai mare parte proprietăților fizice chimice și biologice ale medicamentului respectiv ca și în cazul acțiunii principale. În general, acest tip de efecte se întâlnesc la majoritatea indivizilor la care se administrează un anumit medicament, dar amploarea manifestărilor clinice sau biologice a acestor efecte secundare variază de la individ la individ, de la manifestări subclinice la manifestări clinice deosebit de intense.

Există o serie de interacțiuni medicament/organism care apar numai la anumite persoane, în anumite circumstanțe în care ponderea principală în relația medicament /organism o are organismul și care se manifestă clinic extrem de divers în unele cazuri putând să se ajungă la moartea pacienților. Acest grup de interațiuni medicament /organism total nedorit în cursul actului terapeutic a fost denumit reacții adverse.

Numărul deosebit de mare de reacții adverse cu manifestări clinice deosebit de variate care în multe cazuri duc la întreruperea tratamentului respectiv a făcut ca acest tip de interacțiuni să fie foarte mult studiate. Diversitatea lor clinică a dus la o încercare de definiție pentru a unifica diverse puncte de vedere.

Astfel, Organizația Mondială a Sănătății definește ca reacție adversă orice răspuns la un medicament ce este dăunător și nedorit și care apare la doze prescrise pacientului pentru prevenția, diagnosticul și tratamentul unor boli.

În cazul reacțiilor adverse la medicamente, se includ toate consecințele neterapeutice ale medicamentului cu excepția greșelilor terapeutice, otrăvirii ocazionale, sau voluntare sau abuzului de medicamente. Este important faptul că reacțiile adverse apar la administrarea dozelor terapeutice. Practic această definiție include: efecte secundare previzibile sau neprevizibile, interacțiuni medicament /medicament; consecințele existenței în organism a unor căi metabolice farmacogenice alterate, alterarea ecosistemului tisular (mediu vaginal sau

Scanned with OKEN Scanner

intestinal după administrarea unor doze mari de antibiotice), apariția unor manifestări clinice aberante legate de administrarea specifică a unui medicament apariția de aspecte clinice specifice aberante datorate medicamentului (1).

Definiția enunțată nu include greșelile în administrarea medicamentului inducerea sau exacerbarea prin medicație a unor boli preexistente (cunoscute sau necunoscute) supradozajul sau abuzul.

Definiția dată de OMS este extrem de variabilă și de largă incluzând în mare parte și termenul uzual de efecte secundare. Deși nu pare evident în această definiție, se cuprind și reacțiile adverse care au la bază un mecanism imun respectiv reacțiile adverse care apar în urma interacțiunii medicament/sistem imun, respectiv reacțiile alergice la medicamente. În practica medicală curentă se consideră foarte frecvent ca reacții alergice, numeroase tipuri de reacții adverse cu mecanism neimunologic, dar cu manifestări clinice asemănătoare sau identice cu manifestările clinice din cadrul hipersensibilității de tip I (sindrom urticarian, spre exemplu) (12). O altă confuzie frecventă este atribuirea apariției sau exacerbării bolii de bază și nu apariția unei rereacții adverse în cursul terapiei administrate.

Reacțiile adverse pot apărea la prima doză care se administrează dintr-un medicament în cursul medicației sau la un interval de timp de la întreruperea medicației. În marea majoritate a reacțiilor adverse acest interval de timp trebuie să se încadreze în anumite limite suficiente pentru a permite stabilirea unei legături cauzale între medicația administrată și apariția unei reacții adverse. Există puncte de vedere care consideră ca reacții adverse apariția unor malignități sau malformații congenitale care apar după perioade lungi de timp de la administrarea medicamentelor. Un exemplu în acest sens îl constituie transformarea unei leziuni preneoplazice într-o leziune neoplazică tipică prin administrarea unui medicament. Este cazul administrării estrogenilor sau androgenilor care pot transforma o leziune preneoplazică într-o leziune neoplazică (1, 2).

2. CLASIFICARE

Există mai multe clasificări ale reacțiilor adverse. O primă clasificare propusă ia în considerație locul de manifestare a reacției adverse respectiv dacă se manifestă localizat la un singur organ sau la întreg organismul. Clasificarea este foarte bună când se referă la reacțiile adverse mediate de sistemul imun, dar nu și când reacțiile adverse au alte mecanisme (3). Un alt tip de clasificare a fost propus de Patterson în anul 1986, care clasifică reacțiile adverse în două categorii: reacții adverse predictibile (previzibile) sau de tip A și reacții adverse nepredictibile (neprevizibile) sau de tip B.

Reacțiile adverse predictibile sunt de obicei: dependente de dozajul medicamentului administrat, au o exprimare clinică asemănătoare cu manifestările clinice provocate de acțiunea farmacologică a medicamentului administrat apar totdeauna la pacientul normal și reprezintă cea mai mare parte din reacțiile adverse (în jur de 80%).

Scanned with OKEN Scanner

Reacțiile adverse neprevizibile sunt de obicei independente de doza administrată, nu se aseamănă cu acțiunea farmacologică, dar pot semăna cu manifestările imunologice (4, 5).

În categoria reacțiilor predictibile intră: supradozajul, efectele secundare, interacțiunea medicament/medicament.

În categoria reacțiilor adverse neprevizibile au fost incluse: intoleranța, idiosincrazia, reacțiile alergice, reacțiile pseudoalergice. O clasificare mai nuanțată, dar mai greu de utilizat plastic, este folosită de Park în tabelul 8.

TABELUL 8

Clasificarea reacţiilor adverse la medicamente (Park B.K., 2001)

Tip A (crescut) Reacții care sunt predictibile datorită cunoștințelor farmacologice, reprezentând de obicei o exacerbare a efectelor farmacologice ale medicamentului.
Tip B (atipice) Reacții neprevăzute din punctul de vedere al cunoștințelor farmacologice de bază ale medicamentului. Nu sunt reacții simple de tip doză -răspuns
Tip C (chimice) Reacții ale căror caracteristici biologice pot fi atât predictibile cât și deduse din structura chimică a medicamentului
Tip D (întârziate) Include carcinogenicitatea și teratogenicitatea
Tip E (sfârșitul tratamentului) Apar la întreruperea medicației

Nu au fost incluse în această clasificare reacțiile ce rezultă din acțiunea farmacologică principală a medicamentului, dar după unii autori este necesar să se includă și un efect excesiv al acțiunii principale atunci când apare la doze terapeutice (1, 2, 5). De asemenea, nu au fost incluse manifestările psihiatrice de tipul isteriei, hipoventilației, răspunsul vasovagal care apare la administrarea medicamentului pe cale parenterală. Nu sunt incluse o serie de manifestări ale unor boli preexistente (altele decât cea pentru care se administrează medicamentul) care sunt exacerbate în cursul medicației respective. Există și numeroase coincidențe, cum ar fi de exemplu apariția unui exantem viral în cursul unei terapii antiinflamatorii considerându-se greșită apariția unei reacții adverse sau chiar alergice în terapia antiinflamatoare.

În general, se poate spune că efectele benefice sau dorite ale unui medicament sunt asociate cu un risc mai mare sau mai mic dar inevitabil de efecte secundare, nedorite, sau dăunătoare. Datorită faptului că aceste efecte sau reacții adverse pot implica un organ sau organismul în general și se suprapun peste manifestările clinice ale unor boli, diagnosticul lor este destul de dificil. Ignorarea reacțiilor adverse care apar în cursul administrării medicamentelor poate duce la exacerbarea manifestărilor clinice ale bolii de bază, anularea efectelor benefice terapeutice ale medicamentului respectiv, apariția unor manifestări clinice care se suprapun simptomatologiei bolii de bază, sau chiar decesul pacientului.

Scanned with OKEN Scanner

3. REACŢII ADVERSE PREVIZIBILE (TIP A)

Posibilitatea ca acest tip de reacție să fie previzibile rezultă din faptul că acest tip de reacții adverse sunt în marea majoritate a cazurilor consecințe ale efectelor farmacodinamice ale medicamentelor administrate. Cunoscându-se efectele farmacodinamice ale medicamentului administrat se pot anticipa posibilele reacții adverse, la fel de important, se pot evita sau corecta.

În general, reacțiile de tip A apar la indivizi aflați la extremitățile curbei doză/răspuns datorită mai multor factori. Formula farmacologică a medicamentului poate să predispună pe anumiți indivizi la apariția de reacții adverse la care se adaugă modul de folosire al medicamentelor (modificări de tip farmacocinetic), factori genetici care pot altera senzitivitatea organului țintă la un anumit medicament, sau combinații din acești factori (1, 2, 5).

Există numeroase exemple de reacții adverse de tip A în care este evidentă implicarea proprietăților farmacologice ale medicamentelor. Astfel, o serie de reacții adverse de tip A se produc datorită unui efect terapeutic excesiv în cazul administrării medicamentului în doze normale (o hipotensiune excesivă produsă de un antihipertensiv) sau alt tip de reacții adverse de tip A apar ca o consecință a acțiunii principale a medicamentului (hemoragii gastrice după administrarea de antiinflamatoare). Alte tipuri de reacții de tip A sunt date nu de acțiunea principală a medicamentului, ci de acțiuni colaterale datorate altor proprietăți chimice sau biologice ale medicamentului (unele medicamente antidepresive au proprietăți anticolinergice respectiv tulburări de acomodare oculară, uscarea gurii etc.).

Sunt numeroase cazurile care pot duce la reacții adverse de tip A care țin de caracteristicile farmaceutice, farmacokinetice sau farmacodinamice ale medicamentului respectiv.

În cazul proprietăților farmaceutice este foarte importantă capacitatea de eliberare a medicamentului din forma farmaceutică în care se găsește ca și cantitatea de medicament administrată.

Dintre proprietățile farmacocinetice sunt foarte importante pentru apariția reacțiilor de tip A, absorbția medicamentelor (excesul de absorbție), influența altor medicamente, motilitatea gastrointestinală, starea mucoasei intestinale, și în ansamblu procentul de absorbție al medicamentului, distribuția medicamentului în organism (legarea de proteine plasmatice, transportul activ al medicamentului); eliminarea medicamentului (excreția renală, excreția biliară, excreția cutanată) (2).

Extrem de importante sunt cauzele legate de farmacodinamica medicamentelor. Astfel, marea majoritate a reacțiilor adverse sunt datorate unor cauze farmacocinetice, dar există o serie de cauze legate de efectul farmacodinamic al medicamentelor, respectiv de sensibilitatea crescută la medicamente a organelor țintă. În multe cazuri, însă, reacțiile adverse de tip A sunt produse de alterarea ambelor tipuri de mecanisme. Este cunoscut faptul că țesuturile de la indivizi diferiți reacționează diferit la același medicament. Una dintre explicațiile acestui fapt ar fi că organul țintă își influențează sensibilitatea la medicamente prin proprii receptori, prin mecanisme fiziologice homeostatice. În caz că receptorii pentru medicament sunt enzime, variabilitatea răspunsului diverșilor indivizi la acțiunea medicamentului este mult mai mare. Un alt aspect legat de receptori

Scanned with OKEN Scanner

este posibilitatea ca sensitivitatea receptorilor să fie alterată de alt medicament, mimându-se sensibilizarea întâlnită în cazul reacţiilor adverse cu mecanism imun.

O notă distinctă în cadrul cauzelor care pot duce la reacţii adverse de tip A este reprezentată de metabolizarea medicamentelor. Introduse în organism, medicamentele sunt metabolizate, respectiv suferă o serie de transformări realizate de o multitudine de sisteme enzimatice. Prin metabolizare se modifică atât proprietăţile fizico-chimice, cât şi proprietăţile biologice. Principalul organ în care se realizează metabolismul medicamentelor este ficatul, dar pot fi şi alte organe cu capacităţi de metabolizare ca: rinichiul, plămânul (6).

La om, metabolismul medicamentelor poate fi divizat în două faze. Faza I în care în urma transformărilor chimice de tipul oxidării reducerii sau hidrolizei, compuşii nepolari exprimă grupări funcţionale reactive sau achiziţionează aceste grupări. În faza a II-a are loc conjugarea situsurilor active ale medicamentului, pregătite în faza I prin intermediul unor enzime care realizează glucuronoconjugarea, acilarea, metilarea, sulfoconjugarea. Medicamentele care au deja grupări reactive exprimate suferă numai faza a II-a, iar altele dacă sunt destul de solubile după faza I pot fi eliminate normal. În esenţă, în fiecare fază se caută să producă metaboliţi cât mai solubili în apă.

Diferenţele individuale ale lanţurilor metabolice sau alterarea lanţurilor metabolice par să fie o cauză importantă a reacţiilor adverse de tip A sau să crească riscul de apariţie al acestor reacţii (2, 6, 8).

Dintre enzimele enumerate, cele mai mari variaţii individuale şi respectiv posibilitatea de a determina reacţii adverse de tip A o au reacţiile oxidative. Aceste reacţii au loc în special la nivelul reticulului endoplasmic al celulelor hepatice.

Desfăşurarea reacţiei de oxidare microzomală (enzime microzomale sau localizate în reticulul endoplasmic) presupune un lanţ de transportor de electroni (NADPH, în special) al cărui ultim component enzimatic este citocromul P-450. Citocromul P-450 este hemoenzima care se găseşte în reticulul endoplasmic hepatic şi care poate avea ca substrat marea majoritate a medicamentelor. Împreună cu alte enzime specifice medicamentul este hidroxilat, iar în final citocromul P-450 se reface (2, 7, 8).

S-au evidenţiat la mamifere ca şi la om numeroase forme de citocrom P-450 ce diferă în special la nivelul reacţiilor de cataliză. Acest aspect ca şi alte numeroase variaţii individuale localizate la nivelul enzimelor din lanţul oxidativ fac ca oxidarea microzomială a medicamentelor să prezinte enorme diferenţe între indivizi normali.

Această variaţie individuală în special cantitativă dar şi calitativă este datorată în primul rând factorilor genetici la care se adaugă şi factorii biologici sau de mediu.

Există un polimorfism genetic important în ceea ce priveşte oxidarea mitocondrială a medicamentelor. S-a demonstrat că anomalii stereospecifice a hidroxilării metioninei au o transmitere genetică recesivă şi este dată în deficienţele de expresie a izotipului C911 a citocromului P-450 (8).

Polimorfismul genetic reprezintă baza variabilităţii individuale în ceea ce priveşte rata oxidării microzomiale a unor medicamente dar pentru alte medicamente rata eliminării este identică sau aproape identică la toţi indivizii. Existenţa mai multor izoenzime de tip P-450 cu acţiuni specifice suprapuse, constituind variabilitatea individuală ca şi deficienţele genetice şi factorii ambientali influenţează semnificativ rata oxidării microzomiale (8, 9).

Scanned with OKEN Scanner

Cantitatea de medicament metabolizat prin intermediul oxidării microzomiale (rata de oxidare microzomială) poate varia și în condiții fiziologice. Astfel metabolizarea fenitoinei este mai mare la copii decât la adulți, iar la adulți este mai mare decât la bătrâni. Nu se poate spune însă că dacă rata de metabolizare a unui medicament scade cu vârsta apar mai multe reacții la bătrâni decât la tineri. Variabilitatea individuală care există în cadrul oxidării microzomiale pare să fie mai degrabă veriga slabă a unui lanț care ar presupune ca multe dintre reacțiile adverse să își găsească o explicație în această variație individuală a modului de metabolizare a medicamentelor (8).

Factorii de mediu pot și ei să influențeze oxidarea microzomială. Dintre aceștia cei mai cunoscuți sunt: dieta, poluanții din mediu, alcoolul sau alte medicamente. Dieta poate influența prin cantitatea de proteine și carbohidrați ca și prin metoda de preparare a alimentelor. Poluanții, cum ar fi tutunul, duc la modificări ale reticulului endoplasmic cu perturbarea oxidării microzomiale. Unele medicamente pot inhiba oxidarea microzomială. De exemplu, oxidarea microzomială a ciclosporinei este inhibată de ketoconazol, a propranololului de cimetidină, iar a teofilinei de ciprofloxacină (2, 8). În general, această inhibare se realizează prin competiția dintre aceste medicamente pentru a fi substrat pentru locusul activ al citocromului P-450. Existența acestor factori care perturbă oxidarea microzomială, poate constitui cel puțin teoretic o premisă care ar putea duce la apariția unor reacții de tip A, fără însă să se poată demonstra o legătură cauzală directă.

Există procese oxidative și la nivelul mitocondriei. În acest caz, oxidarea se realizează prin intermediul unor enzime monoaminoxidaza (MAO) care catalizează dezaminarea oxidativă a catecolaminei și serotoninei sau a alchilaminei. Cele mai cunoscute sunt: diaminoxidaza (histaminaza) care asigură dezaminarea oxidativă a histaminei, sau alcooldehidrogenaza care realizează oxidarea alcoolului etilic și aldehida formică.

Inhibarea activității monoaminoxidazelor prin administrarea de inhibitori ai acestor enzime prin alte cauze, inclusiv defecte genetice, crește riscul apariției reacțiilor adverse de tip A la unele tipuri de medicamente. Aceste medicamente pot fi chiar inhibitori de monoaminoxidază sau medicamente cu alte mecanisme de acțiune, dar foarte posibil să interfere într-un anumit punct activitatea acestei enzime. S-au semnalat mai multe cazuri în care administrarea de inhibitori de monoaminoxidază (phetidina) a dus la apariția de reacții adverse ca: hipotensiune, hiperpirexie, care nu se întâlnesc printre reacțiile farmacologice normale ale acestui medicament și nici chiar în caz de supradozaj. Se consideră că ar fi o reacție adversă de tip A la acest medicament mediată de sistemul nervos central (1).

Privită în ansamblu, orice anomalie metabolică (care de cele mai multe ori nu perturbă esențial desfășurarea unui lanț metabolic și care se poate încadra într-o anumită variabilitate individuală) poate constitui o cauză, un factor determinant sau favorizant pentru producerea unei reacții adverse de tip A.

Mai mult, trebuie luați în considerație și produșii rezultați în urma metabolizării unui medicament. De cele mai multe ori, produșii de metabolizare ai unui medicament sunt inerți, dar există cazuri în care acești produși prezintă proprietăți biologice sau toxice. Uneori ei contribuie la acțiunea farmacologică a substanței din care au provenit. În alte cazuri, acești produși au o acțiune toxică, fără să aibă acțiune terapeutică. De exemplu, produșii care rezultă din metabolizarea

Scanned with OKEN Scanner

ciclofosfamidei care nu au acţiune de tip citotoxic (antiproliferativă) şi neterapeutică au acţiune toxică asupra endoteliului.

De asemenea, hepatotoxicitatea după paracetamol în supradozaj este dată de reactivi intermediari fără acţiune terapeutică (5, 8).

Este foarte probabil că în cazul unor anomalii metabolice să existe produşi intermediari sau finali care să nu prezinte efecte farmacologice sau toxice evidente, dar să fie o cauză sau un factor predispozant pentru apariţia reacţiilor de tip A. În marea majoritate a cazurilor, variabilitatea individuală metabolică este explicată de o variabilitate individuală genetică, dar există posibilitatea ca o serie de factori interni sau externi să acţioneze simultan, producând alterări metabolice, mărind riscul de apariţie al reacţiilor adverse de tip A numai într-un anumit moment al existenţei individului. Administrarea unui medicament care interferă într-un fel oarecare cu anomaliile produse de aceşti factori poate duce la declanşarea unei reacţii de tip A. Din aceste motive, diagnosticul reacţiilor de tip A la administrarea unui anumit medicament este în special unul clinic (alte simptome decât simptomele de bază ale bolii, exacerbate sau diminuate, sau cu simptomele posibile ale bolii încă neapărute). Desigur, se respectă principiul statistic, respectiv o anumită reacţie care apare mai frecvent la administrarea unui anumit medicament. De asemenea se pot lua în consideraţie factorii sau situaţiile favorizante (interne sau externe) pentru stabilirea diagnosticului.

Prezentăm principalele manifestări clinice ale reacţiilor adverse de tip A:

Toxicitatea. Marea majoritate a medicamentelor în caz de supradozaj sunt toxice pentru organism. Efectul toxic poate fi general sau localizat la un anumit organ. Toxicitatea este considerată ca reacţie adversă în două circumstanţe. Prima în cazul în care pacientul prezintă o serie de anomalii metabolice, congenitale sau dobândite (o serie de boli) care determină metabolizarea anormală a medicamentului sau acumularea sa în organism, cu exacerbarea efectului toxic. A doua situaţie se referă la toxicitatea pe care poate să o aibă un medicament asupra unui alt organ decât cel ţintă. Este cazul gentamicinei care este nefrotoxică. În ambele circumstanţe medicamentul este administrat în doză terapeutică efectul fiind previzibil, în general dependent de doză. Încetarea administrării duce la încetarea efectului. Refacerea organismului afectat poate fi sechelară sau nesechelară (2, 4).

Efecte colaterale. Acest tip de efecte sunt de fapt efecte secundare nedorite dar produse printr-un mecanism asemănător cu efectele dorite (principale) şi sunt de obicei detrimentale. Apar la dozaj normal. De obicei, un medicament are mai multe acţiuni farmacologice dintre care una este considerată efect principal şi celelalte efecte secundare. Se consideră că dacă aceste efecte secundare nedorite au o manifestare clinică evidentă şi un mecanism asemănător cu efectul principal farmacologic, se pot încadra în categoria de reacţii adverse. De exemplu, anticolinergicele produc uscarea gurii şi retenţie de urină (2, 5).

Efecte secundare. Efectele secundare propriu-zise pot fi considerate ca reacţii adverse când sunt previzibile, dar nu inevitabile, fiind consecinţa activităţii biologice a medicamentului prin mecanisme diverse care nu au legătură cu mecanismul sau acţiunea farmacologică principală a medicamentului (2, 4).

Exemplul clasic este dat de clindamicină care poate produce colita pseudomembranoasă prin perturbarea florei intestinale cu dezvoltarea unor specii de Clostridium care produc o toxină ce contribuie în mare măsură la apariţia colitei (4). Reacţia Jarisch-Herxheimer care apare în tratamentul cu peni-

Scanned with OKEN Scanner

cilină al sifilisului primar și secundar are efecte secundare direct sau indirect. În acest caz distrugerea Treponemei pallidum de către penicilină duce la eliberarea unor antigene microbiene sau toxine sau ambele, responsabile de manifestările clinice: febră, cefalee, rash cutanat, edem, cu evoluție tranzitorie. Apare și în cazul terapiei pentru leptospiroză, fungi sau paraziți.

Interacţiuni de tip medicament-medicament. Administrarea mai multor medicamente la același pacient poate duce la următoarele tipuri de interacțiuni: sumative, sinergice, potențiatoare, antagonice. În esență, se modifică acțiunea unui medicament prin administrarea înainte sau concomitent cu alt medicament. S-a observat că o serie de medicamente luate împreună duc la apariția unor efecte farmacologice, respectiv clinice nedorite sau dăunătoare pentru organism care au fost denumite "interacțiuni" fiind încadrate în grupul acțiunilor adverse de tip A. Tot ca interacțiuni au fost denumite și efectele farmacologice cu diverse manifestări clinice care apar între o serie de procese ale bolii și medicația administrată pentru această boală (4, 5).

Interacțiunea de tip medicament-medicament apare în special în cazurile de polipragmazie. În general, acest tip de interacțiuni poate fi previzibil cunoscându-se metabolismul medicamentelor administrate. Un exemplu îl constituie modul de acțiune al medicamentului la nivelul citocromului P-450. Există medicamente care inhibă activitatea citocromului P-450. Cauzele interacțiunii medicament-mecanism patogen nu sunt cunoscute, dar se presupune că ar exista alterări metabolice sau de excreție. Un exemplu de acest tip de interacțiune este apariția unor erupții maculopapulare în cazul administrării de amoxiciclină în mononucleoza infecțioasă (11, 12).

4. REACŢII ADVERSE IMPREVIZIBILE (TIP B)

Așa cum au fost denumite reacțiile alergice de tip B nu sunt dependente de doza de medicament administrată. Ele sunt total distincte de farmacologia medicamentului respectiv, formând un grup extrem de heterogen din punctul de vedere al manifestărilor clinice.

Reacțiile de tip B nu permit în nici un caz (cel mult anamnestic) identificarea pacienților care ar putea prezenta un risc pentru declanșarea acestor reacții. Anamnestic, în unele cazuri în care se identifică în datele prezentate de pacient o serie de aspecte tipice pentru aceste reacții se poate stabili un diagnostic cu un grad acceptabil de relativitate.

Mecanismele care stau la baza acestor reacții nu sunt cunoscute, cel mult pot fi bănuite, foarte posibil ca să existe un număr variabil de reacții adverse de acest tip care au la bază același mecanism. De asemenea, există mai multe tipuri de reacții de tip B pentru fiecare medicament. Structura medicamentului nu poate fi asociată cu apariția sau predominența vreunuia dintre tipurile de reacție de acest tip B (Tabelul 9).

Deși încadrate în acest tip de reacții adverse, reacțiile alergice la medicamente formează o grupă aparte care va fi discutată într-un alt capitol separat.

Din punctul de vedere al apariției, reacțiile adverse de tip B sunt mai puțin frecvente decât cele de tip A, dar sunt mult mai grave, putând duce în unele cazuri la moartea pacientului. Faptul că nu se cunosc mecanismele care stau la

Scanned with OKEN Scanner

baza acestor reacţii face ca ele să prezinte un risc apreciabil chiar atunci când au manifestări clinice minore.

TABELUL 9

Comparaţie între reacţiile alergice de tipul A şi de tipul B la medicamente (Rawlins M.D, şi Thompson W., 1991)

	Reacţie de tip A	Reacţie de tip B
Farmacologic predictibil	+	-
Dependent de doză	+	-
Incidenţă şi morbiditate	crescut	scăzut
Mortalitate	scăzut	ridicat
Tratament	doze adecvate	oprirea tratamentului

Privite în general (şi cu un grad mare de incertitudine) cauzele care pot duce la reacţii adverse de tip B sunt farmaceutice, farmacokinetice, farmacodinamice.

În cazul cauzelor farmaceutice se pot lua în consideraţie compoziţia constituenţilor activi, efectul unor aditivi (solubilizanţi, coloranţi, excipienţi) ca şi efectele produşilor colaterali care rezultă din metabolizarea constituenţilor activi (2).

Un exemplu îl constituie apariţia sindromului descris sub numele de eozinofilie cu mialgie care apare la consumul preparatelor cu L-triptofan. Sindromul se caracterizează prin apariţia unei eozinofilii (> 2.000-30.000 celule/mm^3) şi mialgii care poate fi asociată cu artralgie, febră, rash, aritmii şi modificări sclerodermiforme ale pielii. Este surprinzător faptul că L-triptofanul care este un aminoacid esenţial poate să ducă la asemenea efecte. Din 1.400 de cazuri înregistrate în 1989 în SUA 19 pacienţi au decedat (2, 10).

Din punctul de vedere farmacocinetic se poate spune că anomaliile legate de absorbţia, distribuţia şi eliminarea medicamentului pot constitui un risc de apariţie a reacţiilor adverse în general şi, respectiv, a reacţiilor de tip B. Se poate considera că atunci când pare să existe o legătură cauzală între aceste anomalii şi anumite manifestări clinice ne aflăm în faţa unei reacţii adverse de tip A, iar atunci când nu există (sau nu este evidentă) se consideră că manifestările clinice apărute se încadrează în reacţii adverse de tip B. În general, anomaliile de eliminare duc (cumulativ) la reacţii de tip B, iar modificările metabolice cu apariţia de metaboliţi modificaţi sau noi ar predispune pentru reacţii de tip B.

Se pot lua în consideraţie o serie de cauze sau condiţii predispozante de ordin farmacodinamic care pot duce la diferenţe calitative în răspunsul la administrarea de medicamente care pot sta la baza reacţiilor de tip B. Dintre acestea cele mai importante sunt diferenţele de ordin genetic, imunologic, neoplastic sau teratogenic. În ceea ce priveşte diferenţele genetice care duc la apariţia reacţiilor de tip B s-au identificat mai multe tipuri de anomalii enzimatice cu transmitere genetică care se manifestă la administrarea unor medicamente. Cea mai cunoscută este deficienţa eritrocitară de glucozo-6-fosfat dehidrogenază (GGPD). Mai multe tipuri de medicamente cu grup oxidativ administrate la indivizi cu această

Scanned with OKEN Scanner

anomalie ereditară (transmitere legată de sex cu dominanță intermediară) pot produce hemoliză. Dintre medicamentele care produc acest tip de reacții adverse sunt: nitriți, sulfonamide, sulfone. În acest caz, caracterul de nereproductibilitate este relativ datorită faptului că acest tip de reacție adversă se întâlnește frecvent la pacienții cu deficiență de GGPD (13).

Medicamentele care acționează ca agenți oxidanți pot induce ca reacții adverse methemoglobinemia și cianoza la pacienți care prezintă mutații ale moleculei de hemoglobină. Acest tip de reacții apare numai la homozigoți (pentru anomaliile moleculei de hemoglobină), în timp ce heterozigoții prezintă mult mai rar acest tip de reacții.

Exacerbarea manifestărilor clinice (în unele cazuri chiar declanșarea) din porfirie (atât în forma acută, cât și în forma cutanată) poate fi considerată o reacție adversă de tip B la etanol, barbiturice, sulfonamide, griseofulvină, estrogeni (inclusiv contraceptive orale), unele anticonvulsivante sau chiar anestezice generale. Aspectele de metabolizare a hemului duc la acumularea în țesuturi și în urină a precursorilor porfirinei, acidul 5-aminolevulinic și a porfobilinogenului care sunt responsabili de majoritatea manifestărilor clinice. Metabolismul medicamentelor menționate interferă cu metabolismul porfirinelor accentuând cumularea porfirinelor nemetabolizate. Acest efect, deși într-o mare măsură previzibil, nu este strict dependent de doză, fiind suficientă uneori o singură doză pentru declanșarea atacului porfirinic (8, 12).

Alte exemple de reacții care pot fi considerate reacții de tip B sunt: creșterea presiunii intraoculare după administrarea de glucocorticoizi (mai ales administrate în picături oculare); apariția unei paralizii periodice la pacienții care prezintă anomalii genetice ale membranei celulare a mușchilor scheletici prin apariția unei flaciditâți musculare fie prin hiperkaliemie indusă prin administrarea de potasiu sau anestezice, fie prin hipokaliemie indusă prin administrarea de insulină, adrenalină, etanol; sau anemia aplastică indusă de cloramfenicol datorită prezenței unor modificări ale sintezei ADN. În toate aceste cazuri, medicamentul administrat acționează sau interferă cu o serie de anomalii enzimatice în marea majoritate determinate genetic (1, 3).

În cazul prezenței în organism a unei tumori sau a unui țesut teratogen există posibilitatea ca metabolismul unui medicament administrat să fie perturbat putând duce la apariția unei reacții de tip B. De asemenea, o leziune de tip paraneoplazic poate fi transformată într-o leziune neoplazică prin administrarea de estrogeni sau androgeni.

În afară de aceste tipuri de reacții adverse de tip B, există și altele a căror cauză poate fi numai presupusă în variații individuale ale metabolismului fiecărui individ, sau în condițiile existenței unor anomalii metabolice exacerbate sau evidențiate de medicamente. Manifestările clinice ale acestor reacții, deși foarte diverse, au putut fi totuși grupate în câteva entități mai bine conturate. Prezentăm câteva dintre aceste manifestări.

4.1 Intoleranţa

În anumite situații, administrarea unui medicament este urmată de o inexplicabilă exacerbare a efectelor sale adverse ceea ce provoacă o stare de dis-

Scanned with OKEN Scanner

confort sau chiar de alterare a stării generale. Dozele la care apare această reacţie adversă numită intoleranţă sunt cele uzuale sau chiar doze mai mici. Poate să apară la prima doză chiar dacă este mai mică decât cea uzuală. De cele mai multe ori, intoleranţa este un fenomen reproductibil apărând ori de câte ori se va administra medicamentul respectiv.

Simptomele care apar în cursul intoleranţei date de administrarea unui medicament sunt: simptome exacerbate la pacienţi în cursul terapiei cu doze uzuale sau în cazul dozelor mari sau chiar toxice. Un exemplu îl constituie eritromicina la care foarte mulţi pacienţi dezvoltă diverse grade de disconfort digestiv. Numai o parte dintre aceştia (3-5%) dezvoltă simptome exacerbate de greaţă, vomă, alterarea stării generale ceea ce face necesară întreruperea tratamentului. Aceste simptome nu pot fi puse numai pe seama reacţiilor locale pe care le produce eritromicina asupra mucoasei gastrice.

Mecanismele care stau la baza intoleranţei nu sunt cunoscute. În multe cazuri, intoleranţa apare ca o exacerbare a efectelor farmacologice ale medicamentului, dar se pare că intervin şi alte cauze legate în special de pacient, posibil determinate genetic. Nu s-au evidenţiat în cazul toleranţei efecte legate de metabolism sau exacerbări ale absorbţiei sau excreţiei medicamentului respectiv. Un exemplu tipic de intoleranţă îl constituie apariţia tinitusului la doze joase de aspirină (circa 1% din pacienţii cărora li s-a administrat aspirină). Determinarea concentraţiei serice de aspirină la aceşti pacienţi a arătat limite uzuale (4, 8).

4.2 Idiosincrazia

Sub denumirea de idiosincrazie (2, 14, 15) se înţelege un grup heterogen de reacţii adverse, imprevizibile, greu clasificabile, cu mecanisme necunoscute sau parţial cunoscute.

Reacţiile adverse încadrate în termenul de idiosincrazie, au puţine elemente clinice comune, dar multe dintre reacţii au o evoluţie gravă, multe cazuri soldându-se cu decesul pacientului.

Mecanismele de producere a idiosincraziei sunt în mare parte necunoscute, dar fiind implicate posibile proprietăţi farmacologice ale medicamentului, posibile variaţii individuale metabolice determinate genetic ale individului precum şi factori ambientali.

Se pare totuşi că sistemul enzimatic al fiecărui individ, pentru metabolizarea medicamentului, ar constitui elementul principal în declanşarea reacţiilor adverse grupate sub noţiunea de idiosincrazie. Astfel, metabolizarea medicamentelor prin intermediul celor două faze reprezintă în esenţă un mecanism defensiv care favorizează excreţia medicamentului respectiv sau a metaboliţilor săi, limitând acumularea acestora în organism şi apariţia toxicităţii (toxicitatea dependentă de doză în acest caz) (15, 16).

În cazul fazei I, paradoxal, activitatea izoenzimelor din cadrul citocromului P-450 poate genera (în anumite condiţii presupuse a fi legate de variabilitatea individuală a acestor enzime) apariţia de metaboliţi activi, unii dintre ei fiind toxici. Acest proces a fost denumit bioactivare (15, 16). La cei mai mulţi indivizi, formarea de metaboliţi activi este contrabalansată de mecanismele de detoxifiere,

Scanned with OKEN Scanner

proces denumit bioinactivare. În cazul în care în raportul dintre cele două procese predomină bioactivarea în detrimentul bioinactivării metaboliții activi în exces pot interacționa cu diferite molecule sau celule producând efecte toxice sau farmacologice. Factorii care duc la perturbarea acestei balanțe sunt: genetici, perturbări enzimatice (moștenite sau dobândite), coexistența unor boli, anumite situații fiziologice (vârsta, graviditatea) administrarea concomitentă a altor medicamente. În anumite cazuri, acești factori pot rămâne necunoscuți (15, 16).

În multe cazuri, mecanismul de producere a reacțiilor grupate sub termenul de idiosincrazie nu este total necunoscut, ci se cunoaște cel puțin într-o oarecare măsură una dintre cauzele concrete ce a stat la baza producerii reacției respective.

Un exemplu cunoscut în acest sens este deficiența de glucozo-6-fosfat dehidrogenază (GGPD), deficiență cu transmitere recesivă legată de sex. Pacienții bărbați care sunt homozigoți pentru deficiența de GGPD la administrarea medicamentelor oxidante prezintă hemoliză. Deși caracterul de imprevizibil este relativ, acest tip de reacție este frecvent încadrat de mulți autori în cadrul idiosincraziei (Tabelul 10).

TABELUL 10

Mecanismul idiosincraziei (după Pirmohamed M., 1998)

Variație farmaceutică	Sindromul eozinofilie-mialgie cu L-triptofan
Anomalii de recepție	Hipertermia malignă la anestezice generale
Sisteme biologice anormale descoperite prin medicație.	Hemoliza indusă de primaquine la pacienții deficienți în glucozo-6-fosfat – dehidrogenaza
Anomalii în metabolizarea medicamentelor	Neuropatia periferică indusă de izoniazidă la pacienții deficienți în enzima N acetil transferaza (respectiv cei cu acetilare lentă)
Interacțiuni medicamentoase	Incidența crescută a cazurilor de hepatită atunci când izoniazida este prescrisă concomitent cu rifampicina
Multifactorial	Hepatita indusă de halothan

În unele cazuri, în apariția idiosincraziei sunt implicate și mecanisme imune. Unul dintre ele este mecanismul haptenic. În acest caz, o serie de metaboliți activi rezultați din metabolizarea medicamentului administrat, posibil prin deficiențe enzimatice, se pot cupla cu proteine formând un complex cu proprietăți antigenice. Modul de participare, ca și gradul de participare al sistemului imun, este diferențiat în funcție de fiecare tip de reacție. O serie de entități clinice sunt considerate ca făcând parte din cadrul reacțiilor de tip idiosincrazie în care sistemul imun participă într-un grad oarecare: hepatita indusă de halotan, sindromul de hipersensibilitate la anticonvulsivante, sindromul de hipersensibilitate la sulfonamide, sindromul Stevens-Johnson, febra medicamentoasă. Aceste afecțiuni vor fi prezentate separat în capitolele următoare (17).

Un alt mecanism posibil implicat în producerea idiosincraziei este mecanismul genetic. Un singur defect punctiform localizat la o genă poate fi un risc pentru apariția unui număr limitat de reacții adverse. În cele mai multe reacții, inclusiv cele de tipul idiosincraziei, sunt implicate nu numai defecte situate la nivelul

Scanned with OKEN Scanner

a numeroase locusuri, dar şi numeroşi factori de mediu. Unul dintre aceşti factori ar fi o infecţie (9, 14). Polimorfismul enzimelor microzomiale este o cauză sau cel puţin un factor de risc major în declanşarea idiosincraziei ca şi a altor reacţii adverse, dar sunt foarte importante şi alterările care apar la nivelul enzimelor reparatorii celulare care, de asemenea, pot avea un determinism genetic. Unele medicamente induc apariţia de leziuni cromozomiale, cel puţin pe culturi celulare (rupturi cromozomiale, aberaţii cromozomiale, deleţii, fragmentări, inversiuni) ceea ce ar putea constitui un alt factor de risc pentru reacţiile adverse în general, dar şi pentru idiosincrazie (8).

S-au observat şi asocieri între apariţia de reacţii adverse în special de tip intoleranţă, idiosincrazie, cu anumite antigene HLA. De exemplu, predispoziţia de apariţie a erupţiilor cutanate după administrarea de săruri de aur la pacienţii care prezintă HLA-DRW3 şi HLA-B. Astmul indus la aspirină apare mai frecvent, fiind asociat cu HLA-DQW2 sau toxicitatea renală după administrarea de penicilamină este asociată cu HLA-DR3; B7 şi DR2 (18).

Bibliografie

1. GRUCHAZADA R., SHEPHERD C., Adverse drug reaction, Ann. Allergy, 1999, 83, 124-128.
2. REIDER M.J., Mechanism of unpredictible adverse drug reaction. Drug safety, 1994, 11(3), 197-212.
3. VAN ARSDEL Jr. Pp., Classification and risk factors for drug - allergy. Immunol. Allergy Clin. North Am., 1991, 11, 475-492.
4. PATTERSON R., DeSWARTE R.D., GREENBERGER P.A., Drug allergy and protocols for management of drug allergies, New Engl. Rev. Allergy Proc., 1986, 7, 325-342.
5. DeSWARTE R.D., PATTERSON R., Drug allergy in allergic diseases diagnosis and management, Ed. Roy Patterson, Fifth Edition, Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia- New York, 1997, 17, 317-323.
6. WILLIAMS R.T., Comparative patterns of drug metabolism, FED. Proc., Am. Soc. Exp. Biol., 1967, 26, 1029-1034.
7. CUPARENCU B., Farmacologie pentru medici, Edit. Dacia, Cluj-Napoca, 1976, 2, 24-28.
8. RAWLIS M.D., THOMPSON J.W., In: Textbook of adverse reactions, Aut./Edit. Davies D.M., Ed. Oxford University Press, New York, 1991, 3, 18-45.
9. PARK B.K., PIRMOHAMED M., KITTERINGHAM M.R., The role of citokine p-450 enzimes in hepatic and extrahepatic human drug toxicity, Pharmacol. Ther., 1995, 68, 385-424.
10. FLANNERY M.T., WALLACH P.M., ESPINOZA L/R. et al, A case of eosinophilia-myalgia syndrome associated with the use of an L-tryptophan product, Ann. Intern. Med., 1990, 112, 300-312.
11. GIBALDI M., Drug interactions, part II, Ann. Pharmacoter., 1992, 26, 829-842.
12. MEIER-ABR. P.J., MEIER CHR., Drug interaction as a cause of adverse drug reaction, Therapeutische umschau, 1993, 50(1), 42-48.
13. BEUTLER E., Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency, New Engl. J. Med., 1991, 324, 169-173.
14. PIRMOHAMED M., BRECKENRIDGE A.M., KITTERINGHAM N.R. et al, Adverse drug reaction, D.M.J., 1998, 316, 1295-1298.
15. LEEDER J.S., Mechanism of idiosyncratic hypersensitivity reaction to antiepileptic drug, Epilepsie, 1998, 39, suppl.7, s8-s16.
16. PIRMOHAMED M., MADDEN S., PARK B.K., Idiosyncratic drug reactions metabolic bioactivation as a pathogenic mechanism, Clin. Pharmacokinet., 1996, 31, 215-230.
17. SATOH H., GILLETE J.R., DAVIES H.W. et al, Immunochemical evidence of trifluoracetylated cytochrome p-450 in liver of halothane treated rats, Mol. Pharmacol., 1985, 28, 468-474.
18. BREATINACH S.M., RICHERT H., Reactions cutanees medicamenteuses, Arnette, France, 193, 2, 14-26.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

Partea a III-a

REACŢII ALERGICE LA MEDICAMENTE

1. DEFINIŢIE

O categorie aparte a reacțiilor adverse neprevizibile o reprezintă reacțiile alergice. Acest tip de reacții au ca element definitoriu mecanismul de producere, respectiv mecanismul imun. Există mai multe definiții care pot fi atribuite reacțiilor alergice la medicamente, dar toate iau în considerație sub o formă sau alta faptul că reacțiile alergice reprezintă un răspuns care ia naștere în urma conflictului dintre medicament (antigen) și sistemul imun, în condițiile administrării în doze terapeutice a unui medicament. Acest răspuns imun este similar cu răspunsul la alte antigene nemedicamentoase (1).

Altfel spus, termenul de alergie la medicamente sau hipersensibilitate la medicamente reprezintă o varietate de simptome clinice cu un mecanism specific imunologic care poate fi demonstrat. Reactivitatea sau răspunsul imun poate fi direcționat către un singur epitop de pe medicamentul respectiv, către conjugatul format de medicament cu proteinele gazdei sau către neoantigenele proteice ale gazdei expuse în timpul conjugării (2).

În unele cazuri, răspunsul imun poate fi dirijat împotriva metaboliților medicamentului administrat.

În general, termenul de alergie desemnează în limbajul medical curent un status biologic particular care ia naștere prin mecanisme de natură imunologică și se caracterizează printr-un răspuns alterat și excesiv al organismului la substanțe până atunci bine tolerate. În cazul în care aceste substanțe sunt medicamente introduse în organism în scop terapeutic sau de diagnostic, iar reacția organismului care are la bază mecanisme imune este alterată și excesivă, această reacție a fost numită alergie la medicamente. În esență, reacția alergică la medicamente este o reacție la medicamente care rezultă din interacțiunea dintre medicament și sistemul imun al gazdei, cu apariția unui răspuns imun specific dirijat împotriva medicamentului respectiv.

Apariția unui răspuns specific dirijat împotriva medicamentului administrat are consecințe clinice extrem de variate ca aspect, fiind denumite cu termenul de reacții alergice la medicamente sau alergie la medicamente (3).

Alte definiții mențin în prim plan mecanismul imun, dar insistă și asupra unuia dintre elementele de definiție ale răspunsului imun cum ar fi de exemplu reproductibilitatea reacției la o nouă administrare a antigenului. Astfel, reacția alergică la medicamente este definită ca reacție mediată imunologic, ce exprimă specificitate și recurență la o expunere la același medicament (4). Legat de caracterul de reproductibilitate a reacțiilor alergice la medicamente, ca o consecință a mecanismului imun se pune întrebarea în ce măsură aceste reacții sunt nepre-

dictibile așa cum au fost încadrate de majoritatea autorilor. Încadrarea în reacții nepredictibile s-a făcut luând în considerație reacția inițială (prima reacție la administrare). În acest sens, nu este posibil să se recunoască sau să se determine înainte la care indivizi va apărea o reacție alergică atunci când se administrează un anume medicament. Dacă pacientul a fost diagnosticat cu o reacție alergică la un anume medicament apariția reacțiilor alergice la următoarele administrări este perfect previzibilă, iar terapeutul este obligat să nu administreze medicamentul respectiv (5). De asemenea, în unele cazuri caracteristicile structurale ale medicamentului și proprietățile sale biologice pot orienta spre un anume tip de reacție alergică, mai mult în privința tipului de mecanism decât forma clinică pe care o poate avea reacția. Nu se poate însă considera din acest punct de vedere că reacțiile alergice la medicamente ar putea fi previzibile, în sensul că s-ar putea prevedea efectele secundare la administrarea unui medicament. Aspectele clinice ale alergiei la medicamente sunt foarte diverse depinzând în mare măsură de tipul de răspuns imun, dar și de organele țintă. Reproductibilitatea reacțiilor alergice evidențiată prin apariția simptomelor clinice la o nouă administrare a medicamentului trebuie înțeleasă ca fiind extrem de variabilă. Unui pacient alergic la un anume medicament, dacă i se va administra din nou același medicament va prezenta o reacție alergică, de regulă (dar există și excepții) la fel ca la prima manifestare, cu același mecanism (de exemplu reacție de tip I). Dar forma clinică a acestei reacții poate să difere. De exemplu, prima reacție poate să fie o urticarie, iar la următoarea administrare să prezinte șoc anafilactic. și succesiunea inversă este posibilă. Numeroși factori pot determina intensitatea sau succesiunea acestor reacții. Unul dintre aceștia ar fi intervalul de timp care separă cele două administrări, ca și numeroși factori legați de alergen sau de răspunsul imun.

Reacțiile alergice la medicamente au fost definite prin existența unui mecanism imun care realizează efectiv această reacție, mecanism care reprezintă baza fiziopatologică a acestor tipuri de reacții. Există un contact direct între medicament (alergen) și sistemul imun, urmat de activarea sistemului imun, cu apariția în final a anticorpilor specifici și/sau limfocitelor T activate specific și dirijate împotriva medicamentului respectiv (alergenului). Această stare a fost denumită stare de sensibilizare la medicamentul respectiv și își are originea în principal în existența limfocitelor de memorie.

Termenul de hipersensibilizare folosit asociat cu termenul de reacții alergice, respectiv reacții alergice de hipersensibilizare (hipersensibilitate) mai puțin folosit, sau reacții de hipersensibilitate desemnează fie reacțiile alergice cu care este sinonim fie reacțiile din clasificarea Coombs și Gell, de exemplu reacția de hipersensibilitate Coombs și Gell tip I.

Fără să existe o unanimitate de opinii se poate spune că sensibilizarea reprezintă capacitatea de a reacționa în timp ce hipersensibilizarea ar reprezenta răspunsul imun însuși (reacția însăși) anormal de intens față de un stimul antigenic normal (în cazul medicamentelor doza terapeutică) în cursul căruia se pot instala leziuni tisulare (6, 7). În acest sens se poate considera că un răspuns imun la un alergen se încadrează în limitele normalului dacă nu apar simptome clinice, în timp ce o reacție alergică sau de hipersensibilizare, datorită intensității simptomelor clinice și a leziunilor tisulare pe care poate să le producă se încadrează în domeniul patologicului.

Scanned with OKEN Scanner

Există mai multe caracteristici ale reacţiilor alergice la medicamente, unele dintre ele fiind comune şi cu răspunsul imun normal.

Cele mai importante sunt (7, 8):

- manifestarea lor nu are legătură cu efectele farmacologice ale medicamentului care le produce ;
- administrarea (sau administrările) anterioare nu au declanşat nici un efect
- există un interval liber între administrare şi apariţia simptomelor clinice dacă nu a existat o administrare anterioară a medicamentului ;
- reacţiile alergice pot fi declanşate la doze terapeutice sau subterapeutice fără să existe o relaţie de tipul doză-efect ;
- reacţiile apar la un număr redus de indivizi dintr-o populaţie ;
- manifestările clinice sunt reduse la un număr limitat de sindroame clinice care sunt acceptate în general ca având etiologie alergică ;
- în cele mai multe cazuri manifestările clinice dispar în câteva zile de la încetarea administrării medicamentului ;
- s-au identificat anticorpi sau limfocite T ce reacţionează specific cu medicamentul administrat sau cu metaboliţii săi ;
- acelaşi tip de reacţie poate să apară la medicamente foarte diferite ca structură şi proprietăţi ;
- o reacţie similară poate fi reprodusă printr-o nouă administrare a medicamentului respectiv sau a unui medicament cu structură chimică similară. În acest ultim caz, reacţia se numeşte reacţie încrucişată.

Cel mai important criteriu din cele enunţate este prezenţa anticorpilor de tip IgE specifici sau a clonelor specifice de limfocite T dirijate împotriva medicamentului/antigen. Dar în cele mai multe cazuri încercarea de a stabili existenţa unui mecanism alergic evidenţiind anticorpi specifici sau a limfocitelor T reactive nu este posibilă. Celelalte criterii nu au o valoare absolută în sensul că deşi sunt definitorii pentru mecanismul alergic în practica clinică pot fi estompate şi pot trece neobservate. Un exemplu l-ar constitui faptul că în multe cazuri readministrarea unui medicament la un pacient anterior sensibilizat la acel medicament nu duce la apariţia unor simptome clinice bine exprimate. Există numeroase cauze care contribuie la această situaţie, cum ar fi o serie de proprietăţi ale medicamentelor, mecanismul haptenic, circumstanţele interacţiunii medicament/sistem imun, condiţiile de răspuns imun ale gazdei etc.

Cu toate acestea criteriile rămân perfect valabile, iar diagnosticul unei reacţii alergice se realizează pe baza acestora. Este foarte important modul de interpretare a acestor criterii la fiecare caz în parte.

În afară de reacţiile alergice propriu-zise s-au putut diferenţia o serie de manifestări clinice foarte asemănătoare cu reacţiile alergice care au primit denumirea de reacţii pseudoalergice sau anafilactoide. Acest tip de reacţii se definesc drept reacţii sistemice imediate foarte asemănătoare cu cele anafilactice dar care sunt produse de eliberarea de mediatori din mastocite şi bazofile, eliberare ce are loc în absenţa unui răspuns imun. După cum este cunoscut, în timpul reacţiei de tip I, cuplarea antigenului de imunoglobulinele de tip E specifice de pe suprafaţa mastocitelor şi bazofilelor, cu participarea obligatorie a ionilor de calciu, duce la degranularea acestor celule cu eliberarea de mediatori, în principal histamină. Acţiunea acesteia asupra diverselor tipuri de ţesuturi (unde există receptori pentru histamină) stă la baza manifestărilor clinice aparente în cursul acestui tip de reacţie. În cadrul reacţiei anafilactoide, histamina se eliberează

Scanned with OKEN Scanner

direct prin acțiunea medicamentului (dar și a unor substanțe, cum ar fi o serie de alimente) și produce simptome clinice asemănătoare cu cele întâlnite în reacțiile alergice adevărate, respectiv cu mecanism imun. Indiferent de modul cum este eliberată (imun sau neimun) histamina are aceleași proprietăți și organe țintă producând manifestări asemănătoare.

Dintre medicamentele cele mai cunoscute care produc o eliberare de histamină fără mecanism alergic sunt: opiaceele, vancomicina, substanțele de contrast iodate.

Nu numai eliberarea de histamină poate să ducă la reacții pseudoalergice, dar și activarea complementului cu apariția componentelor C3a, C4a și C5a responsabile de apariția unor manifestări clinice. Protamina, substanțele de contrast, gamaglobulinele umane pot produce direct activarea complementului (8, 9).

Bibliografie

1. BORISH L., TILLES A.S., Immune mechanisms of drug allergy, Immunol. Allergy Clin. North Am., 1998, 18(4), 717-730.
2. GOREVIC P.D., Drug allergy, in: Allergy, Edit. Allen P., Kaplan, Second Company, Ed. W.B. Saunders Co., 1997, 37, 620-622.
3. ADKINSON N.F., Drug allergy, In: Allergy Principles and Practice, Ed. Middleton E., 1998, 86, 1212-1214.
4. VERVLOET D., DURHAM S., Adverse reactions to drugs, B.M.J., 1998, 316, 1511-1514.
5. ANDERSON J.A., Allergic reaction to drugs and biological agents, JAMA, 1992, 268, 2845-2857.
6. OLINESCU A., Imunologie, Edit. Didactică și Pedagogică R.A., București, 1995, 482-486.
7. VANARSDEL P.P. Jr., Drug hypersensitivity, In: Allergy, Asthma and Immunology from infancy to adulthood, Edit. Bierman C.W., Ed. W.B. Saunders Co., Third Edition, 22, 320-347.
8. DEMOLY P., HILLAIRE-BUYS D., BLAYAC J.P. et al, Allergie médicamenteuse: prise en charge et actualités, Presse Méd., 1998, 27, 1406-1411.
9. DeWEEK AL., Pharmacologic and immunochemical mechanism of drug hypersensitivity, Immunol. Allergy Clin. of North Am., 1991, 11(3), 461-474.

2. INCIDENŢĂ

Aprecierea incidenței reacțiilor adverse la medicamente în general sau a reacțiilor alergice în special este influențată de o serie de factori care dau rezultatelor obținute un anume grad de relativitate.

În primul rând există numeroase dificultăți legate de diagnostic datorită simptomatologiei de împrumut prin care se manifestă aceste tipuri de reacție, ceea ce face să fie greu recunoscute mai ales când prezintă manifestări minore.

În al doilea rând, se pune problema comunicării apariției acestor reacții. Este clar că, cu cât un teritoriu sau țară dispune de un sistem sanitar mai organizat, cu atât crește posibilitatea ca să se identifice și să se comunice apariția reacțiilor adverse alergice sau nealergice. Cu toate acestea, s-a observat că și în țările cu organizare sanitară foarte bună nu toate reacțiile adverse sunt comunicate deși există un cadru foarte bine organizat sau instituționalizat de identificare și

Scanned with OKEN Scanner

comunicare (grupuri de studiu, institute, reviste de specialitate). Chiar şi în ţările unde există aceste organisme, un număr foarte mare de reacţii adverse apărute în tratamente efectuate în ambulator nu sunt comunicate, medicul practician preferând să constate aceste reacţii, să le trateze, să prevină pacientul asupra lor, dar să nu le comunice mai departe, mai ales când nu au manifestări clinice majore.

Există şi motive subiective legate atât de pacient, cât şi de medic. Astfel, în cazul unui pacient cu o reacţie majoră (şoc anafilactic sau edem Quincke) la un anumit medicament, acesta va avea tendinţa, din teamă, să considere simptomele primare ale bolii sau reacţiile farmacologice normale (cunoscute) la medicamentul administrat ca reacţie adversă sau alergică. De asemenea, medicul care are posibilităţi limitate de investigaţie şi de timp (bolnavul trebuie tratat pentru boala de bază), aflat în faţa unui asemenea caz, va accepta explicaţia bolnavului sau va considera că reacţia descrisă de pacient se încadrează într-o reacţie adversă sau alergică şi va înlocui medicaţia prescrisă cu o altă medicaţie cu efecte similare, dar cu structură chimică diferită. Variaţia patologiei în funcţie de regiunea geografică va influenţa în special numărul reacţiilor adverse raportate pentru un anumit medicament. Astfel, ţările nordice, unde bolile reumatice au o incidenţă crescută, vor raporta mai multe reacţii la antiinflamatoare nesteroidiene decât ţările cu o climă uscată. În acest caz, este vorba de reacţii alergice care, evident, sunt mai numeroase acolo unde se administrează mai mult un medicament care poate să sensibilizeze un număr crescut de indivizi. Este clar că o anumită structură a medicaţiei, într-o populaţie, va determina apariţia într-o măsură mai mare sau mai mică a reacţiilor alergice, în sensul că utilizarea mai frecventă a medicamentelor care dau un număr mai mare de reacţii alergice ca: penicilina, antiinflamatoarele nesteroidiene, sulfamidele, va creşte numărul de reacţii alergice în populaţia respectivă. Nu acelaşi lucru se poate spune despre restul reacţiilor adverse neprevizibile.

De asemenea, pacienţii din teritoriile geografice unde se întâlnesc mai multe anomalii metabolice care stau la baza unor reacţii adverse au cel puţin teoretic un număr crescut din acest tip de reacţii.

Pentru a evita implicarea acestor factori în aprecierile făcute, ce ar spori gradul de relativitate al datelor obţinute foarte multe studii caută să ia în consideraţie elemente obiective ca: numărul de reacţii adverse la pacienţii internaţi pentru alte afecţiuni, numărul de pacienţi internaţi pentru reacţii alergice sau adverse numărul de decese prin reacţii alergice sau, mai rar, adverse. şi utilizând aceste tipuri de aprecieri, există un grad de relativitate mai ales atunci când se încearcă extrapolarea rezultatelor obţinute, mai ales la practica medicală din ambulator. De asemenea, medicaţia administrată în spital (unde există numeroase interacţiuni medicamentoase) diferă de medicaţia administrată în ambulator. Un alt element care poate contribui la creşterea gradului de relativitate a datelor despre incidenţă îl constituie aprecierea legată de incidenţa reacţiilor alergice şi incidenţa reacţiilor adverse la medicamente. Apariţia reacţiilor alergice la medicamente depinde în mare măsură de utilizarea de medicamente cu potenţial sensibilizant mai mare sau mai mic.

Tendinţa generală a industriilor farmaceutice este de a produce şi a impune folosirea unor medicamente cu proprietăţi farmacologice dorite, cât mai adecvate mecanismelor fiziopatologice cărora li se adresează şi cu efecte secundare cât mai reduse sau chiar absente. În cadrul acestor "efecte secundare" au fost

Scanned with OKEN Scanner

incluse şi reacţiile alergice. Întrucât foarte multe reacţii adverse nu sunt predictibile şi efectul advers este datorat într-o mai mică măsură structurii medicamentului incriminat s-a încercat să se elimine pe cât posibil din terapeutică medicamentele care prezentau reacţiile adverse reproductibile, printre care şi reacţiile alergice. Astfel, se estimează că din 29 de medicamente scoase din uzul clinic pentru reacţiile adverse, 6 generau reacţii alergice. Dintre acestea şase, cinci erau antiinflamatoare nesteroidiene (1).

Există numeroase studii care încearcă să estimeze incidenţa reacţiilor alergice la medicamente asociată sau nu cu totalitatea reacţiilor adverse. În aprecierea datelor oferite de aceste studii trebuie considerată obiectivitatea studiilor (aprecierea făcută în ambulator sau pe pacienţi internaţi), şi perioada de timp, respectiv un anume context terapeutic (administrarea într-o anume perioadă de timp a unor medicamente mai mult sau mai puţin alergizante).

O serie de studii efectuate în perioada 1975-1985 au apreciat că 5% din toţi pacienţii trataţi studiaţi au avut reacţii adverse, iar din pacienţii spitalizaţi, 5% se internează pentru reacţii adverse (2, 3). La pacienţii spitalizaţi, reacţiile adverse apar în 30% din cazuri, mult mai mult decât pacienţii trataţi ambulator (4). În privinţa alergiei medicamentoase, studiile din perioada 1989-1995 estimează că un bolnav din 2700 face şoc anafilactic la medicamente şi există 500 de decese anuale prin şoc anafilactic în S.U.A. (5).

Tot în această perioadă, într-un studiu efectuat de Classen, incidenţa reacţiilor adverse (inclusiv reacţii alergice) diagnosticate şi tratate la pacienţii spitalizaţi a fost de 2%. Dintre acestea, 0,2% au fost extrem de severe, punând viaţa în pericol (6). Sullivan, în aceeaşi perioadă, găseşte că la pacienţii spitalizaţi reacţiile alergice sunt între 2-3 %, iar ambulator incidenţa este mai crescută dar mai greu de apreciat (7). Alt studiu realizat în această perioadă evidenţiază că marea majoritate a medicamentelor pot da reacţii alergice într-o proporţie de 1-3%. Aproximativ 5% din pacienţii adulţi pot fi alergici la unul sau mai multe medicamente. Reacţiile alergice cu evoluţie mortală se apreciază a se întâlni în proporţie de 1/10.000 de reacţii alergice (8). Conform acestui studiu, cele mai frecvente reacţii alergice apar la penicilină şi derivaţii săi, sulfonamide şi antiinflamatoare nesteroidiene şi aspirină.

O serie de studii mai recente, respectiv din perioada 1996-1997, dau în general rezultate asemănătoare. Gorevic apreciază că reacţiile adverse medicamentoase apar în proporţie de 2-6% din totalul reacţiilor adverse la pacienţii spitalizaţi în special când medicaţia conţine digitalice, anticoagulante, agenţi citotoxici (9). Autorul studiului remarcă faptul că incidenţa reacţiilor adverse (2-6%) este apropiată de unele boli comune ca: ulcerul peptic, boala cronică obstructivă a plămânului. Tot în acest studiu, reacţiile alergice sunt apreciate la 10% sau mai puţin din totalul reacţiilor adverse dar sunt mult mai severe punând în pericol viaţa pacienţilor; aproximativ 10% din pacienţi prezintă în istoric o reacţie alergică, cel mai frecvent la antibiotic.

Un alt studiu realizat în Franţa în aceeaşi perioadă evidenţiază că 6,5% din internările în spital sunt date de efectele secundare ale medicamentelor. O proporţie de 30% din bolnavii spitalizaţi prezintă reacţii adverse medicamentoase care necesită dublarea numărului de zile de spitalizare. De remarcat că, din totalul reacţiilor adverse, 28% sunt datorate erorilor umane. Administrarea unui medicament la un bolnav cunoscut ca fiind alergic la acel medicament, mai mult de una sau două ori s-a întâlnit în proporţie de 8% din totalul erorilor (10). De

Scanned with OKEN Scanner

asemenea, tot în Franța, Charuer (18) consideră că din 1000 de medicamente utilizate, 70% sunt responsabile de reacțiile alergice, iar între 6% și 40% din totalul reacțiilor adverse sunt reacții alergice. Confuzia între reacțiile adverse și reacțiile alergice (mecanism imun) face și mai dificilă cunoașterea incidenței reale a reacțiilor alergice.

Alte date despre incidență sunt comunicate în 1997 de către Liebermann și colab. (11) care găsește că 2% dintre adulți se internează anual în S.U.A. pentru reacții adverse la medicamente. Dintre bolnavii spitalizați pentru alte afecțiuni, chirurgicale și medicale, 6,5% prezintă reacții adverse inclusiv reacții alergice. Dintre acestea, 1% au fost fatale, 12% au necesitat un tratament susținut, existând riscul de deces, iar 30% au fost reacții severe. Cele mai multe reacții alergice s-au înregistrat la penicilină sau alte beta-lactamide sau la substanțe de contrast. Riscul de a dezvolta o reacție la penicilină, de obicei rash, este de 2%, iar la cefalosporine de 2-3%. Riscul de a prezenta o reacție anafilactică la penicilină este de 1 la 2500 de administrări, dar este mult mai mic în cazul administrării cefalosporinelor din generația a treia. Decesul la administrarea de penicilină este apreciat de autori ca 1 deces la 50.000-75.000 cure de penicilină (11).

Studiile recente efectuate după 1998, evidențiază incidențe asemănătoare. Astfel, Verloff (12) citează câteva studii efectuate în mai multe țări europene. În Franța, din 2068 de adulți internați pentru diverse afecțiuni, 14,7% au descris în antecedente reacții adverse sistemice la unul sau mai multe medicamente. În Elveția, un studiu efectuat pe 5568 de pacienți spitalizați, 17% au prezentat reacții adverse la medicamente relevate în timpul internării sau prin anamneză. Reacții care au dus la decesul pacienților au apărut în 0,1% din pacienții internați în secții medicale și 0,01% din pacienții internați în secții chirurgicale. Principalele medicamente care realizează aceste reacții sunt antibioticele și antiinflamatoarele nesteroidiene. Reacțiile adverse care apar în cursul anesteziei (anestezice generale, opiacee, relaxante musculare) sunt apreciate ca 1 la 6000 de pacienți care primesc anestezice, iar reacțiile care duc la deces sau necesită tratament de susținere a funcțiilor vitale sunt de 6%.

Demoly și colab., în 1998 prezentând o punere la punct a datelor incidenței alergiei medicamentoase revine la datele devenite clasice prezentate de Leape în 1995 (13) în care între 15 și 30% din pacienții spitalizați prezintă reacții adverse dintre care 10% sunt reacții alergice (6, 10).

Tot după aceste studii, Demoly (14) consideră că incidența reacțiilor alergice grave în cursul anesteziei generale, al utilizării penicilinelor și a substanțelor de contrast iodate este de 1 la 5000 de administrări. Mortalitatea globală este de 0,1%, fiind dată în special de penicilină și substanțele de contrast iodate.

Într-un studiu efectuat de Neagut (19), pe baza datelor obținute în literatura de specialitate referitor la extinderea puseelor de anafilaxie s-a calculat posibilitatea de a dezvolta reacții anafilactice la pacienții tratați cu diverse medicamente. Astfel, pentru penicilină se apreciază că posibilitatea de a dezvolta o reacție alergică este de 1,9 indivizi la 27 milioane, iar pentru substanțe de contrast iodate este de 22.000 la 100.000 indivizi din populația S.U.A. Tot în S.U.A., în 1998 de Sousa sintetizează câteva date privind reacțiile adverse și alergice. Astfel se consideră că:

- aproximativ 10% din pacienții spitalizați au avut una sau mai multe reacții adverse, prevalența reacțiilor adverse la medicamente fiind de 2,7% în condițiile în care 75 de milione de pacienți iau zilnic unul sau mai multe medicamente, iar

Scanned with OKEN Scanner

cei mai mulţi pacienţi iau medicamente prescrise de cel puţin doi medici. Se apreciază că reacţiile adverse sunt cauza a 5% din consultaţii în ambulator şi între 0,3 şi 1% din totalul internărilor;

- cele mai multe reacţii adverse nu sunt severe, dar multe dintre acestea chiar dacă nu duc la deces direct, dublează riscul de deces al pacienţilor;

-decesele datorate direct reacţiilor adverse au o incidenţă de până la 0,6% din pacienţii internaţi în clinici universitare;

- mecanismul reacţiilor adverse este de 82% farmacologic, şi 18% alergic;

-incidenţa în funcţie de profilul secţiei în care sunt internaţi pacienţii este următoarea: medicală 15%; chirurgie 3%; psihiatrie 4%; obstetrică ginecologie 2%;

- cele mai frecvente medicamente care dau reacţii adverse sunt medicamentele cardiace, antibioticele, sedativele, insulina, diureticele şi anticoagulantele.

După cum se observă, există variaţii ale datelor privind incidenţa reacţiilor adverse la medicamente şi implicit a reacţiilor alergice. Desigur incidenţa adevărată este greu de cunoscut mai ales că multe dintre date, în special din practica ambulatorie nu sunt comunicate. Variaţia datelor privind incidenţa depinde şi de modul de colectare a datelor: observarea directă, culegerea datelor din fişele de observaţie sau de raportare sau date anamnestice. Există şi un studiu care consideră că datele raportate privind incidenţa reacţiilor adverse şi alergice variază între 2,6% şi 50% în funcţie de sursă (16).

Deşi pare surprinzător nu s-au făcut multe studii generale privind incidenţa reacţiilor alergice, ci s-a preferat să se efectueze studii privind incidenţa acestor reacţii la un anumit medicament. Din aceste motive, cei mai mulţi autori folosesc date sintetizate din mai multe studii efectuate în ultimii 5-6 ani.

Un exemplu de asemenea grupaj de date care cuprinde date din cele mai citate studii până în prezent este realizat de Weiss (17) care evidenţiază că în timpul tratamentului între 5% şi 15% dintre pacienţi dezvoltă reacţii adverse la medicamente. Aproximativ 30% dintre pacienţii spitalizaţi au avut în decursul vieţii o reacţie adversă la medicamente. Aproximativ 3% din consultaţii şi 0,3% din spitalizări sunt date de reacţii alergice şi adverse. Reacţiile care sfârşesc prin exitus sunt de 0,1% în serviciile medicale şi de 0,01% în serviciile chirurgicale. Hipersensibilitatea la medicamente a fost implicată în 4,3% din decese şi în 5,6% din distrucţiile cerebrale în caz de accidente date de anestezice.

În România nu s-au făcut până în prezent studii sistematice care să cuprindă incidenţa şi prevalenţa alergiei la medicamente pe întreg teritoriul. Din datele parţiale existente se poate aprecia că incidenţa generală a reacţiilor adverse se încadrează în limitele existente în Europa, respectiv între 2% şi 6%. Reacţiile alergice propriu-zise ar prezenta o incidenţă în jur de 2%, dar diferenţierea între reacţia adversă şi reacţia alergică propriu-zisă nu s-a făcut întotdeauna prin investigaţii de laborator sau alte probe relativ specifice. S-au luat în consideraţie în marea majoritate a cazurilor numai datele obţinute din anamneză şi din examenul clinic. Apreciindu-se internările în spital, într-o secţie de dermatologie (Spitalul Clinic Scarlat Longhin - Centrul Dermato-Venerologic Bucureşti) din 2000 de bolnavi internaţi în anul 2000, 54 dintre pacienţi s-au internat pentru reacţii alergice la diverse medicamente. Din pacienţii internaţi pentru alte afecţiuni dermatologice (aprox. 1950 de pacienţi), 56 prezentaseră un episod cert de alergie la medicamente în cursul vieţii, certificat printr-un consult medical.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

Bibliografie

1. BAKKE O.M., MANOCCHIA M., ABAJO F. et al, Drug safety discontinuations in the UK, USA and Spain from 1974 through 1993, a regulatory perspective, Clin. Pharmacol. Ther., 1995, 58, 108-117.
2. PARKER C.W., Drug allergy, New Engl. J. Med., 1975, 292, 957-960.
3. JICK H., Adverse drug reactions: the magnitude of the problem, J. Allergy Clin. Immunol., 1984, 74, 555-557.
4. BIGBY M., JICK S., JICK H. et al, Drug-induced cutaneous reactions: a report from the Boston collaborative drug surveillance program on 15438 consecutive out patients, 1975-1983.
5. KEMP S.F., LOOKEY R.F., WOLF B.L. et al, A review of 266 cases, Arch. Intern. Med., 1995, 155, 1749-1754.
6. CLASSEN D.C., PESTOTNIC S.L., EVANS R.S., Computerized surveillance of adverse drug reactions in hospitalized patients, JAMA, 1991, 266, 2847-2851.
7. SULLIVAN T.J., Drug allergy, In: Allergy Principles and Practice, Ed. Middleton E., Edition 4-th, Mosby Inc., St. Louis, 1993, 69, 1726-1746.
8. BERNSTEIN J.A., Allergic drug reactions. How to minimize the risk., Post Graduate Medicine, 1995, vol. 18, 159-166.
9. GOREVIL P.D., Drug allergy, In: Allergy, Ed. Kaplan A.P., Edit. W.B. Saunders Co., Philadelphia, Second Edition, 1996, 37, 620-642.
10. LEYMARD F., Allergies médicamenteuses, Rev. Prat., 1996, 46, 955-959.
11. ANDERSON J.A., Allergic and allergic-like reactions to drug and other therapeutic agents, In: Allergic Diseases. Diagnosis and Treatment. Ed. Liberman P. and Anderson J.A., Humana Press, Totowa, New Jersey, 1997, 16, 275-294.
12. VERVLOET D., DURHAM S., Adverse reaction to drugs, B.M.J., 1998, 316, 1511-1514.
13. LEAPE L.L., BATES D.W., CULLEN D.J. et al, Systems analysis of adverse drug events, JAMA, 1995, 274, 35-43.
14. DENOLY P., HILLAIRE-BUYS D., BIAYAC J.P. et al, Allergies médicamenteuses: prise en charge et actualités, Presse Méd., 1988, 27, 1406-1411.
15. BYRON DE SOUSA, Prescription problems: avoiding adverse drug event, J. Texas Med., 1998, 92(1), 126-138.
16. SCHNEIDER J.K., MION L.C., FRENGLEY J.D., Adverse drug reactions in an elderly out patient population, Am. J. Hosp. Pharm., 1992, 49, 90-96.
17. WEISS M.E., ADKINSON F.N., Diagnostic testing for drug hypersensitivity, Immunol. Allergy Clin. North Am., 1988, 18, 731-744.
18. CHARLIER C.J., PLOMTEUX G.J., Accidents immunoallergiques des médicaments, J. Pharm. Belg., 1997, 52 (5), 196-200.
19. NEAGUT A.I., GHATAK A.T., MILLER R.L., Anaphylaxis in the United States: an investigation into its epidemiology, Arch. Intern. Med., 2001, 161(1), 15-21.

3. FACTORI DE RISC

Există mai mulţi factori care ar putea influenţa incidenţa reacţiilor alergice la medicamente, factori care numai într-o foarte mică măsură ar putea influenţa apariţia reacţiilor adverse cu mecanism neimunologic.

Aceşti factori care influenţează în special apariţia reacţiilor alergice la medicamente au putut fi împărţiţi în două categorii: factori care ţin de pacient şi factori care ţin de medicamentul administrat.

Dintre factorii care ţin de pacient sunt: factori genetici, vârsta, sexul, atopia, boli asociate, administrări anterioare ale medicamentului respectiv. Factorii care

ţin de medicament cuprind: proprietăţi fizico-chimice şi biologice ale medicamentului; capacitatea de a induce un răspuns imun, doza şi ritmul de administrare.

Factorii genetici. Factorii genetici pot creşte riscul de reacţii alergice întâlnit la pacienţii cu artrită reumatoidă. S-a observat că unele fenotipuri HLA cum ar fi fenotipul HLA-DR3 la tratamentul cu săruri de aur sau penicilamină induce la aceşti pacienţi nefropatie (1). Alte fenotipuri de HLA induc în cazul sulfonamidelor necroza epidermală sau, în cazul hidralazinei, lupusul. Cu toate acestea, corelaţia între anumite fenotipuri HLA şi reacţii induse de medicamente este limitată. Astfel, s-au putut stabili unele asociaţii: fenotipul HLA-DQw2 poate predispune la reacţiile la aspirină, iar fenotipul HLA-B7 DR2- HLA-B&DR3 la alergia la insulină (2).

Mai intervin în cazul factorilor genetici anomalii în metabolizarea medicamentelor cum ar fi polimorfismul (variaţiile individuale) lanţurilor enzimatice implicate în acetilare sau a enzimelor oxidative ale citocromului P-450.

Fără să se poată vorbi de o transmitere genetică a alergiei la medicamente s-a observat că numai pentru unele medicamente, cum ar fi antibioticele, copiii născuţi din părinţi alergici la antibiotice prezintă un risc crescut în a dezvolta reacţii alergice la antibiotice faţă de populaţia normală, capacitatea de inducere fiind apreciată în jur de 15% (7). Clasa de antibiotice la care prezintă reacţii alergice părinţii este aceeaşi numai în 50% din cazuri cu clasa de antibiotice pe care o prezintă copiii, ceea ce sugerează că transmiterea genetică s-a referit mai mult la capacitatea de a reacţiona cu haptenele în general decât cu o anumită structură a unui antibiotic (3). Cele mai multe exemple de reacţii alergice comune la pacienţi şi copil sunt legate de reacţiile alergice la penicilină şi derivaţii săi.

Vârsta. S-a observat că incidenţa reacţiilor alergice la copil este mai redusă decât la adult. Explicaţia ar consta într-o anume imaturitate a sistemului imun. Într-un studiu efectuat de McKenzie în 1976, incidenţa reacţiilor adverse a fost de 2%, iar pentru reacţii alergice şi mai puţin (11 cazuri considerate reacţii alergice din 3556 de pacienţi internaţi) (4). Principalele medicamente care realizează reacţiile la copii sunt penicilina şi antitermicele. De menţionat că rashul care apare frecvent în cursul reacţiilor alergice apare foarte frecvent în numeroase alte boli ale primei copilării ceea ce îngreunează diagnosticul. Din aceste motive, foarte puţini copii cu istoric de alergie la medicamente au prezentat teste pozitive care să confirme diagnosticul (5). Cu toate acestea, reacţiile alergice adevărate la copil, mai ales în prima copilărie, sunt mai grave.

În privinţa vârstelor înaintate se poate spune, fără o demonstraţie statistică riguroasă, că riscul de a prezenta o reacţie alergică la un medicament creşte cu vârsta prin posibilitatea mai mare de contact cu antigenele medicamentoase dar şi printr-un grad de imunodepresie întîlnit la vârstnici (6) (Tabelul 11).

Sexul. Sexul feminin pare să prezinte un număr mai mare de reacţii adverse decât sexul masculin. Într-un studiu prospectiv realizat de Bigby şi colab. în 1982, incidenţa reacţiilor adverse cutanate la femei a fost de 35 de ori mai mare decât la bărbaţi (8). În alt studiu urmărindu-se reacţiile la substanţe de contrast iodate, la femei numărul acestora a fost de 20 de ori mai mare ca la bărbaţi (9). De asemenea, reacţiile alergice la antibiotice apar mult mai frecvent la femei decât la bărbaţi. Sindromul de hipersensibilitate la medicamente multiple apare mai frecvent la femei decât la bărbaţi. Cu toate acestea, nici vârsta nici sexul nu sunt criterii pentru a selecta anumite tipuri de terapie în caz de alergie la medicamente (1).

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL 11

Factori de risc pentru alergia la medicamente (Van Arsdel, 1991)

1. Factori legaţi de pacient
   - vârstă
   - sex
   - factori genetici
     - tip de acetilare
     - deficienţe de dehaptenizare
     - tipul HLA
2. Boli asociate
   - infecţii virale Epstein Barr
   - infecţia HIV
3. Reacţii anterioare la medicamente
   - reactivitate încrucişată
   - sindrom de sensibilitate la multiple medicamente
4. Factori legaţi de medicamente
   - mărimea moleculară şi reactivitatea
     - proteine şi polipeptide
     - molecule mici
       - grupări reactive
       - metaboliţi
5. Activitate farmacologică (neimunologică)
   - eliberare de mediatori sau activare
   - activitate autonomă
   - activitate enzimatică
6. Factori legaţi de tratament
   - doză şi mod de administrare
   - durată şi frecvenţă

Atopia. Deşi pare paradoxal indivizii atopici, producători de IgE extrem de uşor, cu manifestări clinice de rinită alergică, astm bronşic alergic sau dermită de contact, nu prezintă un risc crescut de a face reacţii alergice medicamentoase faţă de reacţiile nealergice. Au fost făcute numeroase studii în acest sens (1, 6). S-a demonstrat că nu există nici o diferenţă în privinţa prevalenţei alergiei la penicilină confirmată prin test cutanat între indivizii atopici şi cei neatopici (1, 10). Sau, privit invers, nu există o prevalenţă a atopiei la pacienţii care fac reacţii sistemice la medicamente şi cei care nu fac aceste reacţii (11, 12). Nivelul total al IgE care este corelat genetic cu atopia nu a fost diferit la pacienţii atopici care prezintă anticorpi IgE dirijaţi contra determinanţilor penicilinei faţă de pacienţii atopici fără anticorpi IgE anti-penicilinici (11). S-a evidenţiat însă şi o excepţie în cazul suxametoniu unde atopicii alergici la acest medicament au un nivel total mai crescut de IgE decât atopici nealergici (11).

Scanned with OKEN Scanner

Atopia a putut fi corelată cu o anumită severitate a manifestărilor alergice. Astfel pacienții atopici care prezintă reacții alergice (în special cele mediate IgE) la medicamente au un risc crescut în a dezvolta reacții alergice severe comparativ cu pacienții nealergici (10).

De exemplu, un studiu efectuat de Binkley evidențiază faptul că din pacienții anesteziați care prezintă reacții anafilactice la anestezice jumătate au fost atopici (13).

Un alt paradox în privința apariției reacțiilor alergice îl reprezintă faptul că pacienții atopici au o predispoziție mai mare pentru reacțiile pseudoalergice decât pentru reacțiile alergice (6). Un exemplu îl constituie reacțiile adverse care apar la pacienții la care se administrează substanțe de contrast iodate. Astfel, s-a constatat că din totalul de pacienți care primesc aceste substanțe și dezvoltă reacții adverse, 56% au fost atopici (testul cutanat a evidențiat terenul atopic), în timp ce 24% nu au prezentat teren atopic (6, 14).

Boli şi terapii asociate. O serie de afecțiuni pot crește riscul de apariție a unor reacții alergice sau pot crește riscul de severitate al reacțiilor alergice date de administrarea unui medicament. Astfel, insuficiența hepatică (prin deficit de metabolizare) sau renală prin deficit de excreție poate crește riscul unor reacții alergice prin persistența antigenului, apariția de submetaboliți care pot funcționa ca haptene etc., dar și riscul unor reacții toxice (6).

Pacienții cu lupus eritematos au o prevalență crescută la reacții la medicamente printr-un mecanism mai puțin clar, posibil în cadrul răspunsului imun alterat întâlnit în această boală (1). De asemenea, medicamentele imunosupresive pot crește potențialul sensibilizant al unor medicamente. S-au semnalat după transplantul de măduvă osoasă, dezvoltarea de reacții la polimixina D cu dezvoltarea de anticorpi de tip IgE anti polimixină D (6).

S-a semnalat o creștere a frecvenței reacțiilor cutanate la administrarea ampicilinei la pacienții cu mononucleoză infecțioasă. Este foarte posibil ca prezența virusului Epstein-Barr să influențeze răspunsul imun al gazdei (1, 3).

Infecția cu virus HIV crește apariția reacțiilor alergice la terapia administrată, antivirală sau adjuvantă la pacienții infectați. S-au semnalat la acești pacienți foarte multe reacții cutanate care apar în cursul tratamentului la HIV pozitivi sau la cei la care s-a declanșat boala. O posibilă explicație ar fi ca și în cazul mononucleozei infecțioase, perturbarea răspunsului imun tipică pentru acest tip de infecție. Se pare că ar exista o deficiență în cursul prezentării antigenice ca și impactul bolii asupra metabolismului medicamentului administrat. Cel mai frecvent apar la pacienții HIV pozitivi, reacții la sulfonamide (1, 3).

Există și boli care cresc riscul de severitate al reacțiilor alergice, cum ar fi: fibroza chistică a copilului unde, în cursul terapiei, s-a constatat o creștere a nivelului de IgE specific față de medicamentul respectiv sau pot să prezinte reacții pulmonare în cursul sensibilizării la medicamente.

Alt exemplu în acest sens este dat de pacienții astmatici sau cei care suferă de boli pulmonare grave. Nu s-a semnalat la acești pacienți o creștere a reacțiilor alergice la medicamente cu evoluție deosebit de gravă sau chiar fatală (3, 6). Desigur, în cazul afecțiunilor severe cu diverse etiologii, se administrează medicamente de mai multe tipuri și crește evident riscul de reacții alergice la medicamente odată cu numărul de medicamente administrate.

Există și mai multe grupe de medicamente care, deși nu produc reacții alergice, pot influența o reacție alergică la medicamente atunci când sunt administrate concomitent cu desfășurarea acestora. Cel mai cunoscut exemplu este al

Scanned with OKEN Scanner

beta-blocantelor adrenergice care exacerbează o reacţie anafilactică produsă de medicamente sau de alte alergene (3). Reacţiile anafilactice pot fi exacerbate şi de inhibitori de enzime de conversie. Corticoizii şi antihistaminicele H1 inhibă reacţiile alergice induse de medicamente şi de alţi alergeni.

Administrări anterioare. Detectarea în istoricul pacienţilor a unei reacţii alergice la un anumit medicament constituie un risc important pentru apariţia unei noi reacţii alergice atunci când se administrează medicamentul care a produs prima reacţie. Există un risc şi atunci când se administrează şi medicamente cu structuri chimice asemănătoare cu medicamentul care a produs prima oară reacţia alergică. Un exemplu îl constituie reacţia la penicilină care se poate produce şi prin administrarea de medicamente înrudite cum ar fi cefalosporinele. Baza acestui fenomen o constituie persistenţa răspunsului imun o perioadă lungă de timp prin mecanismele memoriei imunologice. În multe cazuri repetarea administrării medicamentului care a produs o reacţie alergică unui individ, poate declanşa o reacţie mai severă, sau cel puţin tot atât de severă, ca cea produsă la prima administrare (1, 3). La pacienţii care au prezentat o reacţie alergică în antecedente există riscul de a dezvolta o reacţie alergică la un nou medicament. Se consideră că pacienţii cu alergie la penicilină în antecedente au un risc de 10 ori mai mare de a face alergie la un anume medicament (nebetalactamic) decât cei care nu au în antecedente alergie la penicilină (15). Această reacţie nu este necesar să fie una de tip I (16).

Factori care ţin de medicament. Numeroase proprietăţi fizico-chimice şi biologice ale medicamentelor constituie factori de risc pentru declanşarea reacţiilor alergice. Greutatea moleculară, structura proteică sau neproteică, reactivitatea imunologică, căile de metabolizare sau excreţie, constituie cele mai frecvente exemple. De fapt capacitatea de a influenţa răspunsul imun, respectiv calitatea de alergen, constituie în esenţă principalul factor de risc care ţine de medicament. Este evident că un medicament, cu cât are mai multe calităţi imunogene, cu atât riscul de a produce o reacţie alergică este mai mare.

La aceşti factori, se mai adaugă şi calea şi ritmul de administrare a medicamentelor, precum şi doza administrată. Adjuvanţii medicamentoşi ca şi impurităţile pot constitui de asemenea un factor de risc pentru apariţia de reacţii alergice (6).

Calea de administrare poate să constituie un factor de risc pentru reacţiile alergice la medicamente mult mai important decât pare la prima vedere. Astfel, calea transcutanată (sensibilizarea pe cale cutanată) poate să fie la fel de importantă ca şi celelalte căi de administrare. În acest mod, administrarea topicelor care conţin antibiotice pot duce la sensibilizări importante la aceste medicamente. De asemenea, în cazul unui pacient sensibilizat la acest medicament, calea de administrare a aceluiaşi medicament devine extrem de importantă pentru declanşarea şi amploarea reacţiei alergice care se va produce.

În unele cazuri, administrarea intravenoasă poate duce la reacţii fatale, în timp ce administrarea orală poate duce la reacţii severe sau controlabile. Diferenţa constă în metabolismul medicamentelor şi generarea de conjugate imunogene. Un exemplu îl constituie streptokinaza care, la pacienţii sensibilizaţi injectabil, poate da reacţii fatale în timp ce administrată oral dă numai reacţii severe. La fel, penicilina care dă reacţii grave când este administrată intravenos, în doze mari, la pacienţii sensibilizaţi, în timp ce administrarea orală poate să se facă cu reacţii minime sau oricum mult mai reduse ca administrarea intravenoasă (6).

Scanned with OKEN Scanner

Bibliografie

1. BERNSTEIN J.A., Allergic drug reactions. How to minimize the risk, Post Grad. Med., 1995, 98 (2), 159-166.
2. VERVLOET D., DURHAM S., Adverse reactions to drugs, B.M.J., 1988, 316, 1511-1514.
3. SULLIVAN T.J., Drug allergy, In: Allergy Principles and Practice, Edit. Middleton E., Reed C.E., Ellis E.F. et coll., St. Louis, Mosby, 1993, 69, 1726-1746.
4. McKENZIE M.V. et al, Adverse drug reaction leading to hospitalization., J. Pediatr., 1976, 89, 487-496, citat de VanArsdel P.P. in Allergy asthma and immunology from infancy to adulthood, Ed. Bierman C.W., W.B. Saunders Company, Philadelphia, London, Toronto, Third edition, 1996, 22, 320-347.
5. GRAFF-LONNEVING V., HEDLIN G., LINDFORDS A., Penicillin allergy - a rare pediatric condition?, Arch. Dis. Child., 1988, 63, 1342-1348.
6. VAN ARSDEL P.P., Classification and risk factor for drug allergy, Immunol. Allergy Clin. North Am., 1991, 11(3), 475-492.
7. ATTAWAY H.J., JASIN N.M., SULLIVAN T.J., Familial drug allergy, J. Allergy Clin. Immunol., 1991, 87, 227.
8. BIGBY M., JIEK S., JIEK H. et al, Drug induced cutaneous reactions: a report from Boston collaborative drug surveillance program on 15438 consecutive impatients 1975-1982, JAMA, 1986, 256, 3358-3363.
9. LANG D.M., ALPEN M.B., VISINTAINER P.F. et al, Gender risk for anaphylactoid reactions to radiographic contrast media, J. Allergy Clin. Immunol., 1985, 95, 813-817.
10. ADKINSON Jr. N.F., Risk factor for drug allergy, J. Allergy Clin. Immunol., 1984, 74, 567.
11. CHARPIN D., BENZARTI M., HEMON Y. et al, Atopy and anaphylactic reactions to suxamethodium , J. Allergy Clin. Immunol., 1988, 82, 356-363.
12. HADDI E., CHARPIN D., TAFFOREAU M. et al, Atopy and systemic reaction to drugs, Allergy, 1990, 45, 238-246.
13. BINKLEY K., CHEEMA A., SUSSMAN G. et al, Generalized allergic reactions (GAR) during anesthesia (A), J. Allergy Clin. Immun., 1990, 85, 230-235.
14. ENRIGHT T., CHUA-LIN, DUDA E. et al, The role of documented allergic profile as a risk factor for radiographic contrast media reaction, Ann. Allergy, 1989, 62, 302-310.
15. MOSELEY E.K., SULLIVAN T.J., Allergic reaction to antimicrobial drugs in patients with history of prior drug allergy, J. Allergy Clin. Immunol., 1991, 87, 226-334.
16. DeSWARTE R.D., PATTERSON R., Drug allergy, In: Allergic Diseases Diagnosis and Management, Ed. Roy Patterson, Edit. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, New York, 1997, 17, 317-330.

4. MECANISMELE REACŢIILOR ALERGICE LA MEDICAMENTE

4.1. Medicamentul ca alergen (mecanismul haptenic)

Introducerea unui medicament în organism are în afară de acţiunea principală pentru care este administrat şi o multitudine de acţiuni/efecte secundare care pot produce perturbări deosebit de importante în funcţionalitatea organismului. Indiferent de efectul principal, medicamentul este perceput de organism ca o agresiune care trebuie într-un fel sau altul neutralizată. Principala cale de neutralizare a unui medicament sau a unei substanţe chimice este metabolizarea acestuia cu formarea de metaboliţi care să aibă efecte cât mai reduse

Scanned with OKEN Scanner

asupra organismului și să fie eliminate cât mai rapid. O altă cale ar fi stimularea sistemului imun care, prin intermediul elementelor sale efectoare, să ducă la neutralizarea substanței străine introduse în organism chiar dacă aceasta are anumite acțiuni farmacologice benefice pentru organism, intrând în categoria medicamentelor (Fig. 8).

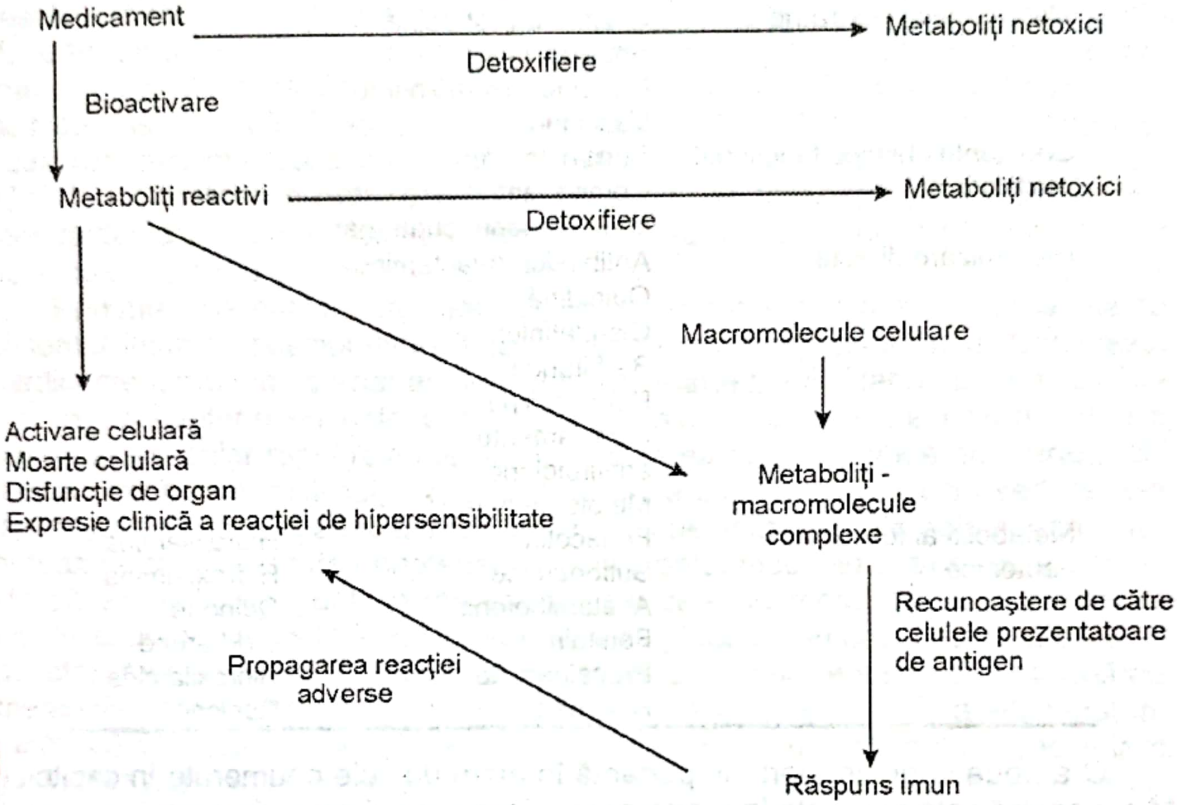


Fig. 8 - Căi de metabolizare a medicamentelor (Rieder J.M., 1994).

Este cunoscut faptul că pentru a interacționa cu sistemul imun și a declanșa un răspuns imun specific o substanță, respectiv un medicament, trebuie să prezinte o serie de proprietăți fizice, chimice sau biologice. Astfel, prin aceste proprietăți, medicamentul introdus în organism se comportă ca un alergen (sau imunogen) declanșând un răspuns imun specific, răspuns imun a cărui țintă este neutralizarea medicamentului respectiv.

Una dintre condițiile pe care trebuie să o îndeplinească o substanță (medicament) ca să declanșeze un răspuns imun specific o reprezintă greutatea sa moleculară. Substanțele (medicamentele) cu o greutate moleculară de sub 4000 de daltoni au o imunogenicitate extrem de redusă sau absentă. În general, medicamentele au o structură chimică simplă (organică sau anorganică) cu o greutate moleculară de sub 1000 de daltoni.

Există o serie de substanțe utilizate ca medicamente cum ar fi: insulina, streptokinaza, L-asparaginaza, seruri heterologe care se comportă ca antigene, numite și antigene complete, care pot declanșa singure un răspuns imun, respectiv reacții de hipersensibilitate (Tabelul 12).

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL 12

Medicamente ca agenţi imunogeni (Adkinson N.F., 1997)

Mecanisme	Exemple	Intermediari
Alergeni compleți	Insulina și alți hormoni	
Macromolecule străine	Enzime și protamina	
	Antiseruri	
	Proteine recombinante	
	Vaccinuri	
Substanțe chimice funcțional multivalente	Succinylcholina	
	Componenți diverși care conțin amoniu cuaternar	
Haptenizare directă	Antibiotice β-lactamine	
	Quinidină	
	Cis-platinium	
	Barbiturice	
	Penicilamina	
	Medicamente antitiroidiene	
	Metale grele (aur)	
Metaboliți ai formelor haptenice	Fenacetina	Hidroxilamina
	Sulfonamine	Hidroxilamina
	Acetaminofena	Quinone
	Fenitoin	Oxid arene
	Procainamida	Hidroxilamina
	Halothan	Radicali

O a doua condiție foarte importantă în afară de cele enumerate în capitolul "Antigenele" este prezența în structura medicamentului cel puțin a unuia sau mai multor situsuri combinative, sau epitopi, prin care se poate combina cu moleculele de anticorpi IgG sau IgE sau cu receptorii pentru antigen de pe suprafața limfocitelor. În general, medicamentele au capacitatea de a se combina cu aceste structuri ale sistemului imun dar, numai în anumite condiții.

Cea mai importantă condiție pentru ca medicamentele să poată interacționa cu structurile sistemului imun este ca acestea să se combine cu o substanță formând un complex cu o greutate moleculară mare.

În esență marea majoritate a medicamentelor nu sunt antigene prin ele însele, dar combinate covalent cu o proteină serică sau tisulară formează un complex care poate declanșa un răspuns imun, respectiv o reacție alergică (1, 2). O serie de medicamente care nu au capacitatea de a se lega covalent cu proteinele tisulare nu sunt imunogene (1).

Există medicamente care au o mare capacitate de a se combina covalent cu proteinele tisulare, un exemplu fiind antibioticele cu structura beta-lactamidică. Există însă medicamente care nu au această capacitate, dar metaboliții lor au capacitatea de a se lega covalent de proteine carrier, realizând complexe ce pot declanșa un răspuns imun (1, 3, 11). Din această categorie fac parte sulfonamidele, dapsona, phenitoinul care sunt metabolizate hepatic prin intermediul N-oxidării (citocromul P-450) sau N-acetilării. Așa cum am arătat, variabilitatea individuală a căilor de metabolizare a medicamentelor poate sta la baza atât a unor

Scanned with OKEN Scanner

reacţii non-alergice (intoleranţă sau idiosincrazie) cât şi a unor reacţii alergice în care unii metaboliţi rezultaţi dintr-o variantă de metabolizare să poată, prin formarea de complexe covalente metaboliţi/proteină carrier, să declanşeze un răspuns imun. Această variabilitate individuală metabolică poate explica de ce un individ poate tolera foarte bine un medicament şi alt individ poate declanşa o reacţie alergică sau nealergică la acelaşi medicament, când se administrează în doze terapeutice (4). În afară de celulele hepatice unde se metabolizează cea mai mare parte a medicamentelor introduse în organism, polimorfonuclearele activate (se pare că şi monocitele) par să aibă un rol relativ important în metabolizarea unor medicamente. Astfel, aceste celule pot metaboliza sulfonamidele până la hidroxilamină printr-un sistem enzimatic de tip peroxidazic. Este important faptul că acest tip de metabolizare poate constitui un adevărat semnal declanşator pentru secreţia de IL-5 (7).

Prin mecanismul haptenic, moleculele mici nepeptidice pot fi recunoscute de sistemul imun în special limfocitele T, declanşând răspunsul imun. Complexul medicament/haptenă carrier este un complex foarte stabil. Haptenizarea sau formarea de haptene nu este o reacţie ireversibilă, ci în multe cazuri poate fi reversibilă şi chiar rapid reversibilă. Haptenizarea poate depinde de foarte mulţi factori. În cazul penicilinei, mai intens studiate din acest punct de vedere, s-a demonstrat că nivelul seric al medicamentului nelegat de proteinele serice influenţează direct densitatea haptenelor în conjugatul medicament/proteină carrier. Un alt exemplu este dat de medicamentele care se metabolizează în ficat la nivelul citocromului P-450 prin condensare cu glutation. În caz de supradozare a acestor medicamente rezerva de glutation se poate epuiza şi pot apărea metaboliţi intermediari ai medicamentului respectiv (exemplu: acetaminofen, halotron) care pot deveni imunogeni prin conjugare cu proteinele intracelulare (8, 9). De asemenea, indivizii (aproximativ 50% din populaţia albă) care prezintă o limitare a acetilării medicamentelor *(slow acetilation)*, genetic, pot şunta metabolismul unor medicamente (cum ar fi sulfonamidele) spre derivaţi intermediari care au capacităţi imunogene prin cuplarea cu proteine carrier (4, 8,10).

Formarea de complexe medicament/proteină generează mai multe tipuri de determinanţi antigenici (epitopi) împotriva cărora sistemul imun va genera anticorpi specifici sau celule T. Se pune problema care ar fi dimensiunile unui astfel de epitop în cadrul alergiilor la medicamente. Mai multe studii efectuate cu peptide sintetice au arătat că măsura minimă a unui astfel de epitop trebuie să fie de trei aminoacizi (5, 6). Alte studii au arătat că, în unele cazuri, această măsură poate fi mult mai mică respectiv numai un grup amoniu terţiar sau cuaternar (5). De asemenea, se consideră că situsul combinativ al anticorpilor este suficient de mare pentru a cuprinde un grup de atomi, cum ar fi grupul metilic. Cu toate acestea, este foarte probabil ca la contactul între IgG sau receptorul T al limfocitelor şi un antigen complet (haptenă medicamentoasă/ carrier) să fie cuprins şi medicamentul (1). Mărimea grupărilor determiante realizate de medicamente este importantă pentru fenomenul de reactivitate încrucişată.

Introduse în organism, medicamentele sau derivaţii lor metabolici prezintă două posibilităţi de a se cupla cu proteinele carrier. Prima, prin cuplarea cu proteinele serice, în special cu proteine de genul albuminelor şi globulinelor serice sau se pot cupla cu proteinele membranelor celulare. În general cuplarea medicamentelor cu proprietăţi de haptenă cu proteinele carrier se face preferenţial din motive chimice, chinetice sau de metabolism (4, 5). S-a putut observa

Scanned with OKEN Scanner

că sunt mai puțin imunogene conjugatele formate din medicamente și proteine serice față de conjugatele dintre medicamente și proteine celulare. Explicația ar fi legată de posibilitatea de acces și recunoașterea mai facilă de către limfocitele T a conjugatelor de pe membrana celulară.

S-a stabilit că există o corelație între gradul de reactivitate al medicamentelor (sau a metaboliților lor) cu proteinele carrier și capacitatea de a induce răspunsul imun. Este evident că, în măsura în care un medicament are capacitatea de a forma conjugate cu proteinele carrier, are și posibilitatea mai mare de a induce un răspuns imun. Deși capacitatea de cuplare a unor medicamente este mare, numărul de proteine carrier este limitat. Este evident că această capacitate de combinare cu proteiele carrier ține de proprietățile fizico-chimice ale fiecărui medicament. Este foarte posibil ca variația izotipică a proteinelor umane să influențeze capacitatea de a induce un răspuns imun a complexului medicament-proteină carrier.

Pe baza mai multor tipuri de experimente in vitro s-a constatat că densitatea haptenei în cadrul conjugatelor haptenă/ proteină carrier este foarte importantă pentru declanșarea răspunsului imun. Astfel, cu cât densitatea grupărilor haptenice este mai mică (teoretic un conjugat haptenă/carrier ar putea avea o singură grupare haptenică) cu atât capacitatea imunogenică scade. Un număr mai mare de grupări haptenice pe un conjugat va duce la o capacitate imunogenică mai mare. Experimental, s-a demonstrat că atunci când se folosesc conjugate haptenă/carrier cu densitate mare a determinanților haptenici, răspunsul imun este dirijat specific în cea mai mare parte (dar nu exclusiv) împotriva determinanților haptenici.

În cazurile în care densitatea haptenică pe conjugat este mică sau în cele mai multe cazuri fără o cauză aparentă se poate declanșa un răspuns imun și împotriva determinanților proprii de pe proteina carrier de care este atașată covalent haptena. Se poate vorbi în aceste cazuri, datorită faptului că proteina carrier este o structură proprie organismului, de reacții imunologice autoimune. Există medicamente care au o capacitate crescută de a induce apariția reacțiilor autoimune. Un exemplu îl reprezintă alfa-metildopa care induce anemia hemolitică autoimună, sau procainamida, izoniazida, hidralazina care induc apariția de anticorpi anti-histone, respectiv lupus eritematos. Se poate spune în acest caz că haptenele medicamentoase funcționează ca molecule "carrier" facilitând un răspuns imun dirijat împotriva proteinelor de care se prind (8).

Densitatea haptenelor ca și prezentarea lor sub formă de mase sau polimeri pare să influențeze și un anumit tip de reacție imunologică (5).

În afară de numărul de haptene care se găsesc în complexul format cu proteina carrier pentru declanșarea răspunsului imun pare că are importanță și distanța la care sunt situate aceste haptene în complex (5, 15).

Răspunsul imun dirijat împotriva unui antigen cu epitopi multipli poate varia în intensitate, fiecare epitop putând declanșa un răspuns imun variabil ca intensitate. Și în cadrul haptenelor medicamentoase, deci haptene cu moleculă foarte mică se poate ajunge la un răspuns imun variabil în intensitate. Un exemplu îl constituie penicilina care poate avea un răspuns imun variabil la determinantul principal *(penicilloyl)* datorită unor factori multipli legați mai puțin de natura determinantului, cât de condițiile în care se desfășoară răspunsul imun în organismul gazdă.

Acest răspuns imun variabil nu este însă o caracteristică a complexelor formate dintr-o haptenă/medicament și o proteină carrier, ci reprezintă o caracte-

Scanned with OKEN Scanner

ristică a macromoleculelor în general care conţin un număr mare dar finit de determinanţi antigenici.

Privită în general, imunogenicitatea complexului haptenă medicamentoasă/proteină carrier poate fi prezentă prin două aspecte. Primul se referă la faptul că legarea a cel puţin două molecule de haptenă medicamentoasă diferite între ele de molecula carrier duce la modificări conformaţionale stereochimice complementare cu structurile de interacţiune specifice (receptori) ai limfocitelor T şi B sau a celulelor prezentatoare de antigen. Al doilea aspect se referă la faptul că interacţiunile chimice ce duc la formarea conjugatului haptenă/proteină pot conduce prin ele însele la modificări conformaţionale foarte posibil şi structurale la nivelul proteinelor carrier. Aceste modificări conformaţionale pot apărea la o anumită distanţă faţă de situsul de conjugare şi poate de aceea să genereze noi determinanţi antigenici care pot servi ca determinanţi pentru proteina carrier sau pentru a genera un răspuns autoimun (2).

4.2. Procesare şi prezentare

Conform modelelor clasice se consideră că antigenele cu moleculă mică cum ar fi medicamentele se conjugă cu proteine carrier fiind în acest mod recunoscute şi procesate de către celulele prezentatoare de antigen. În acest mod, epitopii de pe unele molecule pot fi prezentaţi pe suprafaţa celulei prezentatoare de antigen în asociere cu moleculele MHC inducând un răspuns imun specific (12).

În prezent, se consideră că există trei căi de prezentare şi procesare.

Prima cale constă în internalizarea complexului antigen/medicament proteină, procesarea în interiorul celulei şi prezentarea împreună cu moleculele de clasa I a MHC şi activarea limfocitelor T citotoxice (CD8+). A doua cale în care după internalizare şi procesare a complexului acesta este prezentat împreună cu moleculele de clasa a II-a a MHC cu activarea limfocitelor T helper (CD4+). A treia cale se deosebeşte de celelalte prin faptul că medicamentul poate reacţiona direct, respectiv se leagă covalent cu molecula MHC. În această a treia cale, epitopii pot fi prezentaţi clonelor de limfocite T fără procesare, cum este cazul penicilinei (1, 13).

În cazul primelor două căi, procesarea antigenului necesită introducerea acestuia în celula prezentatoare de antigen şi apoi asocierea cu peptidele MHC.

Nu se cunoaşte prea bine modul de procesare a medicamentului la nivelul celulelor prezentatoare de antigen, dar este mai bine cunoscut modelul viral de procesare şi prezentare a antigenelor virale. Prin extensie, se poate considera valabil acest model şi în cadrul antigenelor medicamentoase. Astfel, în cazul moleculelor virale se consideră că iniţial procesul de procesare are loc prin clivajul peptidelor virale sau sintetizate viral într-o serie de structuri celulare numite proteozomi care conţin o serie de enzime numite particule proteolitice/multicatalitice mari (LMP).

Aceste proteaze lizează peptidele virale în mici lanţuri de 8-12 aminoacizi, care au o dimensiune optimă pentru a se prinde de moleculele MHC. Aceste peptide sunt transportate activ prin intermediul unui complex de transport denumit (transport asociat cu prezentarea antigenului TAP-1 sau TAP-2) de-a lungul

Scanned with OKEN Scanner

reticulului endoplasmic. În interiorul reticulului endoplasmic proteinele virale sunt atașate proteinelor MHC de clasa I nou formate. Acest complex proteine (peptide) virale/moleculă MHC este transportat la suprafața celulei unde este recunoscut de limfocitele T citotoxice care distrug celula ce a prezentat aceste complexe, respectiv celula infectată viral, prevenind replicarea virusului în altă celulă.

Există mai multe argumente care pledează pentru un model/mecanism asemănător în cazul în care antigenul este un medicament respectiv când are loc internalizarea complexului medicament proteină dar și argumente împotrivă. Un argument împotrivă ar fi că medicamentele pot difuza ușor prin structurile celulare fără să intervină TAP. Dar s-a demonstrat că TAP poate pompa medicamentul în reticulul endoplasmic pentru ca apoi să fie cuplat cu moleculele MHC de clasa I și apoi transportat la suprafața celulei pentru a fi prezentat limfocitelor T citotoxice. Variațiile individuale ale structurii TAP sau a enzimelor proteozomale pot influența predispoziția la anumiți indivizi de a dezvolta alergii medicamentoase. De asemenea, TAP pare să fie implicată și în rezistența la medicamente sau în patogenia sindromului de hipersensibilitate multiplă la medicamente.

Dacă în cadrul modelului viral activarea limfocitelor T citotoxice și distrugerea celulei infectate viral reprezintă punctul final al acestui proces, în cadrul modelului medicamentos activarea limfocitelor T citotoxice nu înseamnă răspuns alergic.

Reacțiile citotoxice se întâlnesc în cadrul unor forme de hipersensibilitate, dar nu în toate. Cel mai frecvent se întâlnesc în cadrul reacției de hipersensibilitate cutanată (epidermoliza necrotică).

Din acest motiv, modelul de procesare și prezentare a antigenelor medicamentoase este puțin diferit de modelul viral. Acest model se întâlnește în special în cazul antigenelor externe cum este cazul și al antigenelor medicamentoase și care au ca efect final declanșarea unui răspuns imun celular sau umoral (IgE) dirijat împotriva acestor alergene. Astfel se consideră că la ajungerea complexului medicament/proteine pe suprafața celulelor prezentatoare de antigen "profesioniste" (dar și a limfocitelor B) acesta este endocitat în fagolizozomi. Acest proces de internalizare necesită existența unor concentrații mari de antigen care să fie expuse sistemului imun o perioadă mare de timp. Dar prezentarea externă a antigenului procesat pare să fie mai accelerată în prezența anticorpilor preexistenți legați de suprafața celulei prezentatoare de antigen. Acest proces este mediat de anticorpi de tip IgG prin intermediul receptorilor Fc gamma care se găsesc exprimați pe celulele prezentatoare de antigen, dar pot fi mediate și de anticorpi de tip IgE. Expunerile repetate la același medicament pot duce la apariția și legarea acestor anticorpi (anti medicamentul respectiv) de celula prezentatoare de antigen facilitând ulterior procesarea aceluiași medicament (1). Acești anticorpi IgG specifici de pe suprafața celulei prezentatoare de antigen pot rămâne o perioadă îndelungată pe această celulă realizând în acest mod un răspuns imun cu o componentă anamnestică. Un exemplu l-ar constitui eritemul fix medicamentos unde anticorpii specifici s-ar lega de celulele prezentatoare de antigen cutanate dintr-un anumit teritoriu cutanat.

În interiorul fagolizozomilor celulelor prezentatoare de antigen, antigenul este prelucrat prin intermediul enzimelor proteolitice și catabolice. Prin intermediul unor vacuole desprinse din reticulul endoplasmic moleculele de clasa a II-a a MHC nou formate sunt legate de un lanț peptidic, iar în fagolizozom se disociază de acest lanț și se leagă de antigen. Acest complex antigen moleculă

Scanned with OKEN Scanner

MHC este transportat la suprafaţa celulei şi este capabil să interacţioneze cu receptorul pentru antigen al celulei T ducând astfel la iniţierea fazei următoare a răspunsului imun prin activarea acestor limfocite.

Aşa cum s-a demonstrat în cadrul primelor două căi de procesare şi prezentare, recunoaşterea haptenelor medicamentoase de către limfocitele T depinde de celula prezentatoare de antigen, de moleculele MHC şi chiar de cantitatea de antigen (doză) expusă de proteina carrier.

În cadrul celei de a treia căi, recunoaşterea antigenului de către celula T se face în absenţa proteinei carrier dar cu participarea absolut necesară a moleculelor MHC. Această participare a MHC se poate prezenta sub forma a două aspecte. Primul, în care haptena medicamentoasă se leagă direct de moleculele MHC exprimate pe suprafaţa celulei prezentatoare de antigen. Al doilea aspect (cvasi ipotetic) în care moleculele de medicament (în aceste cazuri nepeptidice) interacţionează direct cu moleculele MHC de pe suprafaţa celulară, interacţiune soldată cu apariţia de peptide haptenizate prin alterarea (modificarea) moleculelor MHC. S-a sugerat că în unele cazuri nu este necesară nici procesarea, nici prezentarea unor molecule HLA pentru a prezenta antigenul şi a induce un răspuns imun specific. De exemplu s-a demonstrat că în cazul lidocainei prezentarea acestui antigen este independentă de moleculele HLA-DR (14, 18). Acest mod de fixare directă a haptenelor medicamentoase direct de proteinele MHC ale suprafeţei celulelor prezentatoare de antigen se întâlneşte în cazul penicilinei, captoprilului şi al altor câtorva medicamente (săruri de aur) şi nu reprezintă calea principală de prezentare pentru recunoaşterea şi activarea limfocitelor T. Aceste două medicamente (molecule) conţin o serie de situsuri care, la rândul lor, conţin grupările thiol sau sulfhidril care se pot lega covalent cu moleculele MHC de pe suprafaţa celulei prezentatoare de antigen prin intermediul aminoacizilor lizinei, cisteină care intră în structura acestor molecule (7).

4.3. ACTIVAREA LIMFOCITELOR T HELPER

Formarea complexelor haptenă/proteină MHC are ca scop recunoaşterea acestui complex de către limfocitul T prin intermediul receptorului pentru antigen. Se pune problema care este rolul haptenei în recunoaşterea prin intermediul receptorului T pentru a se elabora un răspuns specific.

S-a demonstrat că procesarea în interiorul celulelor prezentatoare de antigen a complexului haptenă medicamentoasă/proteină carrier duce la peptide de 8-12 aminoacizi (micropeptid) de care se leagă molecula haptenică sau determinantul antigenic al acesteia. Indiferent dacă determinantul antigenic se leagă direct de lanţul micropeptidic sau de un alt determinant introdus în lanţul peptidic, receptorul pentru antigen al limfocitului T ia contact direct cu haptena sau determinantul antigenic legat de micropeptidul prezentat de celula prezentatoare de antigen, pentru recunoaştere.

Contactul direct între haptenă sau determinantul ei antigenic şi receptorul pentru antigen al limfocitelor T are loc şi atunci când haptena se leagă direct de proteinele MHC în absenţa proteinei carrier (15). Totodată, se consideră că sistemul imun poate recunoaşte atât antigenele peptidice cât şi cele nepeptidice cu o capacitate suficientă ca în ambele cazuri să declanşeze un răspuns imun. În

Scanned with OKEN Scanner

cazurile în care haptena medicamentoasă este conjugată cu proteina carrier, sistemul imun poate recunoaște și proteina carrier (16) (Fig. 9).

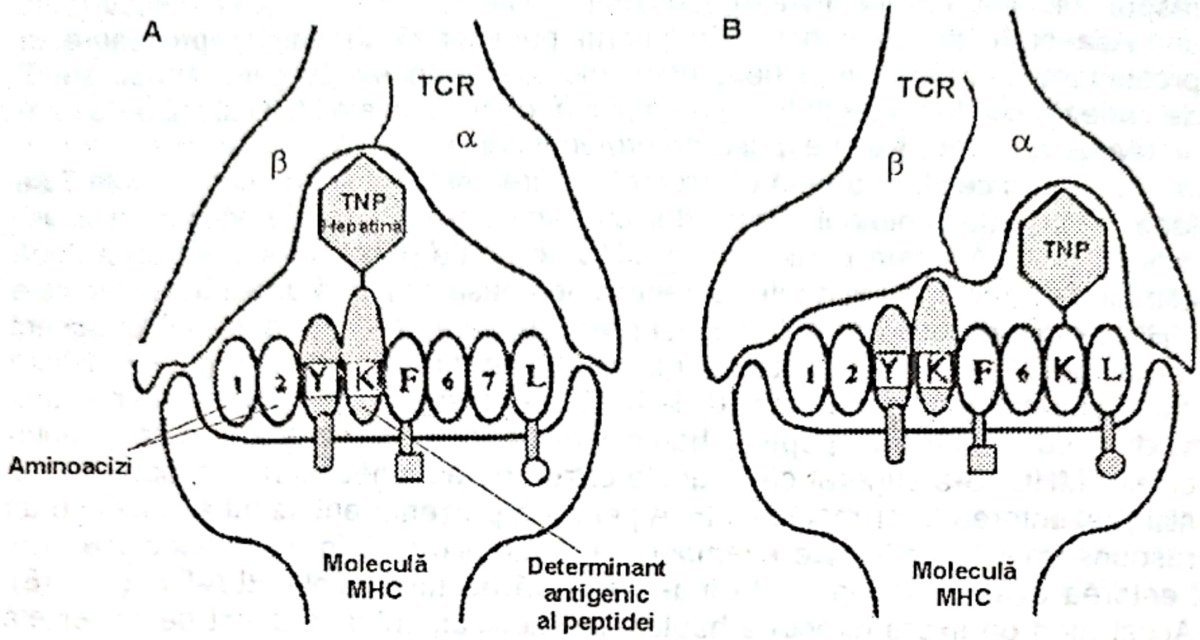


Fig. 9. - Mecanismul haptenic (Weltzien U.H., 1996). **A** - Recunoașterea complexului haptenă/peptidă de către limfocitul T prin TcR se face în special prin intermediul haptenei. Haptena II "acoperă" determinantul antigenic al peptidei. **B** - Recunoașterea complexului haptenă II/peptidă prin contact direct al TcR atât cu porțiunea haptenei, cât și cu porțiunea carrier.

Marea majoritate a clonelor de limfocite T care recunosc antigene medicamentoase exprimă receptorul T pentru antigen de tipul αβ și fenotipic sunt CD4+ sau CD8+. Există însă și excepții de exemplu și clonele de limfocite T ce recunosc lidocaina care au receptorul pentru antigen de tip γδ (17, 18).

Recunoașterea antigenului (procesat sau neprocesat) pe suprafața celulei prezentatoare de antigen de către limfocitul T constituie pentru acesta primul semnal pentru activare. Al doilea semnal pentru activare, absolut necesar ca limfocitul T să se activeze, este dat de citokine, la care se adaugă interacțiunea cu moleculele B7.1 și B7.2 (CD88) de pe suprafața celulei prezentatoare de antigen cu molecula CD28 de pe suprafața limfocitului T. Ambele semnale sunt absolut necesare pentru activarea limfocitului T. În absența celui de-al doilea semnal și în condiții de exces de antigen (aport crescut, neprocesare, neprezentare) nu numai că nu se produce activarea limfocitelor T, dar se poate instala o lipsă de răspuns respectiv starea de toleranță. Terapeutic, pe baza acestui mecanism, se poate induce această stare prin intermediul unui alergen medicamentos în cursul desensibilizării la medicamentul respectiv.

Se consideră că limfocitele care reacționează cu antigenul prezentat de celulele prezentatoare de antigen sunt limfocite T helper "naive". Aceste limfocite T helper naive se diferențiază într-un subtip de limfocite T helper denumit T helper 2 (Th2) care secretă un grup de citokine responsabile de comutarea activității limfocitelor B pentru producerea de IgE și induce participarea mastocitelor, bazofilelor și eozinofilelor. Sau, limfocitele T helper se pot diferenția în limfocite

Scanned with OKEN Scanner

Th1, responsabile de imunitatea mediată celular. Limfocitele Th1 secretă IL-3, IL-4, IL-5; IL-6, IL-9, IL-13, GM-CSF fiind implicate în alergii și răspunsul imun la parazitoze. Limfocitele Th2 secretă interleukina 12 și interferon gamma fiind implicate în protecția antibacteriană. IL-12 și IFN gamma pot inhiba activitatea limfocitelor Th2 (19, 20).

Indivizii atopici par să prezinte încă de la naștere o producție scăzută de IFN gamma de către limfocitele T care va persista mult timp în prima copilărie ceea ce va duce la o exacerbare a limfocitelor Th1 și implicit a producției de IgE (19). Dar mecanismele implicate în exacerbarea (polarizarea) limfocitelor Th2 specifice pentru un anume medicament (studiu făcut pe molecule beta-lactamice) sunt genetic diferite de mecanismele responsabile pentru polarizarea limfocitelor Th2 specifice pentru alergeni comuni din mediu (care se întâlnesc la atopici) (14).

În cazul alergiei la medicamente, factorii de mediu (locul de penetrare al antigenului, structura fizico-chimică a acestuia, doza de administrare) pot favoriza un răspuns Th2 mult mai pronunțat decât alergenele din mediu. Atât factorii genetici, cât și factorii de mediu contribuie, într-o măsură variabilă, chiar dacă în prezent nu este suficient precizată, la polarizarea selectivă a limfocitelor Th pe una din căi: Th1 sau Th2 (21).

O observație interesantă care a apărut în urma studiilor legate de polarizarea (proliferarea limfocitelor Th) este legată de profilul citokinic al limfocitelor T specifice pentru penicilina G (cu care s-a făcut studiul) și/sau la cei care au manifestări clinice nereductibile la reacțiile imune mediate IgE. Absența la unii pacienți care prezintă o puternică polarizare Th2 (15) a anticorpilor IgE dirijați împotriva penicilinei G poate fi explicată simplu printr-o persistență mai îndelungată a celulelor T specifice în circulație în comparație cu durata de supraviețuire a anticorpilor de tip IgE specifici pentru penicilina G în ser (14, 21).

Totodată chiar pacienții care au manifestări clinice ce nu pot fi explicate prin reacții mediate IgE prezintă numeroase limfocite Th2 activate pentru penicilina G ceea ce sugerează că răspunsul pe calea Th2 poate fi implicat într-o serie de reacții imunopatologice chiar dacă aceste reacții nu necesită producerea de anticorpi de tip IgE (14).

Activarea limfocitului Th este urmată de proliferare și secreția de citokine. Secreția de IgE de către limfocitul B este modulată de către cele două subpopulații de limfocite Th1 și Th2 ambele derivând din Th0 (nativ). Ambele subpopulații Th1 și Th2 secretă citokine cu efecte contrare. Citokinele secretate de Th1 (IFN gamma în special) inhibă activitatea limfocitelor B. Limfocitele Th2 secretă citokine ca: IL-4 și IL-13 care favorizează transformarea fenotipului miu (μ) exprimat pe limfocitele B în fenotip epsilon (ε), respectiv limfocitele B sunt comutate pe secreția preferențială de anticorpi de tip IgE. Rolul esențial în această comutare a limfocitelor B îl are IL-4. Această citokină are capacitatea de a transforma limfocitele Th0 în Th2. În prezența IL-4, limfocitele Th2 au tendința să secrete IL-4 și IL-5 ca și alte citokine asociate activării Th2 și să își piardă capacitatea (tendința) de a secreta IFN gamma. O serie de studii care au folosit șoareci transgenici au arătat că tendința limfocitelor Th2 de a produce IL-4 este crescută, fiind direct legată de doză, în prezența unor cantități preexistente de IL-4. Această capacitate a IL-4 nu este întâlnită la alte citokine cum ar fi IL-13 care are efecte asemănătoare cu IL-4 (16).

Comutarea limfocitului B spre secreția de IgE se realizează prin intermediul a două semnale. Primul semnal este dat de IL-4 și al doilea de contactul dintre

Scanned with OKEN Scanner

limfocitul B şi limfocitul Th. Singură, IL-4 induce formarea în limfocitul B a unui ARN mesager capabil să iniţieze sinteza de IgE. În afară de inducerea de ARN mesager se pare că IL-4 acţionează asupra limfocitelor B prin excluderea genelor care blochează exprimarea fenotipului epsilon (16).

Diferenţierea (polarizarea) limfocitelor Th2 şi comutarea limfocitului B spre secreţia de IgE necesită prezenţa de IL-4. Dacă în cazul limfocitelor B sursa de IL-4 o reprezintă limfocitele Th2, se pune problema care este sursa iniţială de IL-4 care permite diferenţierea limfocitelor Th2 din limfocitele Th0. Mastocitele şi eozinofilele sunt producătoare de IL-4, dar în momentul în care sunt activate în cursul procesului inflamator alergic, acesta neputând fi dezvoltat în absenţa unor cantităţi iniţiale de IL-4.

O sursă posibilă pentru care s-au adus mai multe argumente ar constitui-o celulele NT *(natural T cells)*.

Aceste celule care reprezintă 0,5% din timocite şi 1% din celulele mononucleate reprezintă o populaţie de celule T cu câteva particularităţi. Astfel, celulele NT au receptori comuni cu celulele mononucleare din linia celulelor NK. Celulele NT recunosc antigenul în asociere cu o structură unică asemănătoare cu moleculele MHC de clasa I denumite gene CD1. Aceste structuri proteice ca şi structurile MHC de clasa I pot lega necovalent beta-2 microglobulina, dar genele care codifică aceste structuri nu sunt exprimate pe locusurile genelor MHC. Celulele NT sunt caracterizate şi prin expresia unui receptor mai deosebit denumit V α 4-j α 281 (1).

Una dintre caracteristicile acestor celule o reprezintă tendinţa lor de a produce brusc o gamă variată de citokine inclusiv IL-4 atunci când sunt stimulate prin intermediul receptorului T pentru antigen. Se presupune că inducţia răspunsului imun alergic la medicamente implică activarea celulelor NT care creează un mediu cu o concentraţie de IL-4 suficientă pentru a permite transformarea Th0 în Th2. Moleculele asemănătoare cu MHC de clasa I care se găsesc pe celulele NT sunt recunoscute ca posibil a se cupla cu antigene mai puţin comune (substanţe hidrofobe) sau chiar medicamente. Activarea acestor celule ar duce la secreţia de IL-4 şi diferenţierea TH0 în TH2. Experimental, s-a încercat prin stimularea clonelor de limfocite Th (CD4+) recoltate de la indivizi alergici la penicilină, cu celule prezentatoare de antigen şi limfocite T autologe, să se obţină Th2. Clonele respective au produs o cantitate mare de IL-2, IFN gamma, TNF alfa, dar nivele variabile de IL-4 şi IL-5 şi nu s-a reuşit să se producă Th2 ceea ce ar susţine conceptul că sursa celulară pentru IL-4, respectiv celulele NT, era absentă în acest experiment (13).

Desigur, experimente de acest gen în care se evidenţiază importanţa unui factor prin absenţa sa sunt supuse la mai multe tipuri de interpretări mai ales când sunt luate în discuţie citokinele. Este cunoscut faptul că acţiunea citokinelor, surprinzătoare şi contradictorie, este strâns legată de contextul în care se desfăşoară, în special de activitatea altor citokine.

Există indivizi care au o predispoziţie genetică de a diferenţia (spontan) limfocitele Th2. Aceşti indivizi au fost denumiţi atopici (una dintre definiţiile atopiei). Această predispoziţie genetică nu este asociată cu alergia la medicamente în special că la aceşti indivizi deşi există predispoziţia de a diferenţia spontan limfocitele Th2 aceştia nu prezintă mai multe reacţii alergice la medicamente comparativ cu indivizii normali. Mai multe studii statistice au confirmat acest fapt (1, 22). Conform acestei teorii, reacţiile alergice se dezvoltă în mod normal atât la

Scanned with OKEN Scanner

indivizii atopici cât şi la cei neatopici. Această situaţie este analogă cu cea întâlnită în infecţia helmintică unde există un răspuns de tip IgE indiferent dacă individul este atopic sau nu. În cazul generării răspunsului imun la polen, venin de insecte, praf de casă, se poate vorbi despre o predispoziţie ereditară, respectiv de atopie (1).

Alte studii consideră că poate exista o predispoziţie genetică care ar conduce la secreţie anormal crescută de IgE. Această predispoziţie ar avea ca bază modificări pe gena care codifică IL-4, modificări întâlnite numai la anumiţi indivizi. Receptorul pentru IL-4 de la suprafaţa membranelor limfocitare este compus din două lanţuri denumite alfa şi beta. Lanţul alfa fixează IL-4 şi este responsabil de recunoaşterea şi transportarea semnalului dat de fixarea IL-4 pe prima formaţiune. O mutaţie în unitatea alfa (mutaţia QR 576R) va fi asociată cu o secreţie spontană crescută de IgE nespecifică, deci cu o stare atopică, care facilitează dacă este cazul, secreţia de IgE specific la administrarea unui medicament. Această mutaţie care duce la producerea de IgE nespecific în cantitate crescută ar putea (sau va facilita), în cazul administrării de medicamente, să faciliteze o producţie crescută de IgE specific la medicamentul administrat (16). În acest sens, s-a demonstrat că lanţul alfa al IL-4 este şi un component al receptorului pentru IL-13 care are un rol foarte important în astmul bronşic alergic (23). Este însă foarte greu de interpretat semnificaţia asocierii mutaţiei QR576R cu atopia în sensul că la indivizii atopici se întâlneşte şi această mutaţie sau această mutaţie caracterizează starea de atopie. Pare însă cert că răspunsul alergic la medicamente întâlnit la unii indivizi, mediat de limfocitul Th2, este independent de predispoziţia către atopie. O serie de antigene ca: medicamentele (penicilina injectabilă), veninul de insecte sau insulina, nu realizează reacţii alergice mai frecvent la indivizii atopici decât la cei neatopici. Alte tipuri de antigene cum ar fi: alergeni inhalanţi sau administraţi pe cale digestivă (o serie de alimente) realizează reacţii alergice mai frecvent la atopici decât la indivizii neatopici (1, 24).

Factorii genetici condiţionează foarte probabil specificitatea individuală pentru sensibilizarea la medicamente sau alte substanţe chimice cu moleculă mică. Cele mai multe medicamente reuşesc prin proprietăţile lor să influenţeze sistemul imun al gazdei, proces mediat de moleculele MHC. În acest sens, răspunsul imun are un clar determinism genetic, dar hiperproducţia de IgE care se întâlneşte la indivizii atopici are un determinism genetic însă printr-un alt mecanism, posibil mutaţii sau un şir de mutaţii de tipul celor QR576R.

De asemenea, implicarea genetică în răspunsul imun la medicamente este realizată prin variaţia individuală întâlnită în unele căi proteolitice legate în primul rând de metabolizarea medicamentelor (2).

*
* *

Aşa cum se poate observa, răspunsul imun la medicamente nu pare să fie diferit de răspunsul imun la alte tipuri de alergene. O excepţie ar constitui-o formarea conjugatelor sau cuplarea directă a medicamentelor de molecule MHC, fără ca antigenele medicamentoase să fie procesate sau prezentate. Este esenţial faptul că răspunsul alergic la medicamente este dat de tendinţa alergenelor /medicamente de a diferenţia (polariza) limfocitele T helper specifice pentru un anumit alergen în limfocite Th2. Limfocitele Th2 sunt caracterizate de o producţie de citokine care poate comuta secreţia limfocitului B spre producţia de IgE specific (IL-4, IL-13), precum şi alte efecte proinflamatorii ca:

Scanned with OKEN Scanner

hematopoieza, recrutarea și activarea eozinofilelor, expresia moleculelor de adeziune pe diferite celule, proliferarea mastocitelor.

De asemenea, s-a constatat că nu există o concordanță perfectă între manifestările clinice și prezența în ser a anticorpilor specifici de tip IgE sau IgG. Astfel, la administrarea unui medicament (studii realizate cu penicilină) în doze mari, apar în serul pacienților, nivele crescute de anticorpi anti IgG neurmate însă de manifestări clinice de tipul reacțiilor alergice (5).

Răspunsul imun la administrarea de medicamente este deosebit de complex și heterogen, deși mecanismele prin care se produce urmează căile generale de răspuns imun la orice alergen. Mecanismul haptenic fiind predominent în inițierea răspunsului imun are drept consecință o disociere de foarte multe ori importantă între experimentele și testele in vivo de cele in vitro, ceea ce influențează mult posibilitatea de diagnostic.

Bibliografie

1. BORISH L., TILLES A.S., Immune mechanisms of drug allergy, Immunol. Allergy Clin. North Am., 1998, 18 (4), 717-730.
2. De WEEK Al., Drugs as allergens, J. Allergy Clin. Immunol., 1986, 78, 1047.
3. CRIBB A.E., SPIELBERG S.P., Hepatic microsomal metabolism of sulfamethoxazole to the hydroxylamine, Drug Metab. Dispos., 1990, 18, 784-796.
4. LEYNADIER I., Allergies medicamenteuses, Rev. Prat., 1996, 46, 955-960.
5. De WEEK Al., Pharmacologic and immunochemical mechanism of drug hypersensitivity, Immunol. Allergy Clin. North Am., 1991, 11(3), 461-474.
6. BAIDO B.A., HARLE D.G., Drug allergenic determinations, In: Hanson L.A., Shakbib F. (eds), Monographs in Allergy, Karger, Basel, 1990, 28, 10-12.
7. ZAMMI M.P., VON GREYERZ B., SCHNYDER B. et al, T cell reactions in patients showing adverse reactions to drugs, Inflamm. Res., 1996, 45, Suppl. 2, s79-s84.
8. ADKINSON N.F. Jr., Drug allergy, In: Principles and Practice, Edit. Middleton E., 1998, 86, 1212-1224.
9. MARTIN M.J., SHEAR N.H., KANNE A. et al, Halothane hepatitis patients have serum antibodies to react with protein disulfide isomeres, Hepatology, 1993, 8, 858-863.
10. RIDER M.J., SHEAR N.H., KANNE A. et al, Prominence of slow acetylator phenotype among patients with sulfonamide hypersensitivity reaction, Clin. Pharmacol. Ther., 1991, 49, 13-17.
11. SAPIRO L.F., SHEAR N.H., Mechanisms and drug reaction: metabolic track seminars, In: Cutaneous Med. Surg., 1996, 15(4), 217-227.
12. PATTERSON R., De SWARTZ R.D., GREENBERGER P.A. et al, Drug allergy and protocols for management of drug allergies, New. Engl. Rev. Allergy Proc., 1986, 7, 325-342.
13. BRANDER C., MAURI-HELLWEG D., ROLLI H.P. et al, The T cell response to b-lactam modified self structure is heterogeneous in penicillin - allergic individuals, J. Immunol., 1995, 155, 2670-2678.
14. BRUGNOLO F., ANNUNZIATO F., SAMPOGNARO S. et al, High TH2-skeyed cytokine profile of ?-lactam - specific T cells from non atopic subject with adverse drug reactions, Immunol., 1999, 163, 1053-1059.
15. WELTUEN H.U., MOULON C., MARTIN S. et al., T cell immune response to hapten. Structural models for allergic and autoimmune reactions, Toxicology, 1996, 107, 141-151.
16. ALBENGRES E., Bases pharmacologiques et biologiques des allergies médicamenteuses, Thérapie, 2000, 55, 7-12.
17. COLEMAN J.W., BLANCA M., Mechanism of drug allergy, Immunol. Today, 1998, 19(5), 196-197.
18. ZANNI M.P.S., VON GREYERZ B., SCHNYDER T. et al, Allele unrestricted presentation of lidocaine by HLA-DR molecule to specific ?? T cell, Clones. Int. Immunol., 1998, 10, 507-512.
19. HOLGATE S.T., Allergic disorders, BMJ, 2000, 320, 231-234.
20. PALMER E.M., VAN SEVENIER G.A., Human T helper cell differentiation is regulated by the combined action of cytokines and accessory cell-dependent co-stimulatory signals, J. Immunol.,

Scanned with OKEN Scanner

1997, 158, 2654-2662.
21. ROMAGNANI S., Interaction among genetic susceptibility innocuous and/or microbial antigen and the immune system in hypersensitivity reactions towards a better control, Curr. Opin. Immunol, 1997, 9, 745-752.
22. VAN ARSDEL P.P. Jr., Classification and risk factors for drug allergy, Immunol. Allergy Clin. North Am., 1991, 11, 475-492.
23. HERSHEY G.K., FRIEDRICH M.F., ESSVEIN L.A. et al, The association of atopy with grain of function mutation in the A subunit of interleukin-4 receptor, New Engl. J. Med., 1997, 337, 1720-1726.
24. WEISS M.E., ADKINSON N.F., Immediate hypersensitivity reaction to penicillin and related antibiotics, Clin. Allergy, 1988, 18, 515-522.

5. MANIFESTĂRI CLINICE ALE REACŢIILOR ALERGICE LA MEDICAMENTE

5.1. Manifestări clinice generale

Manifestările clinice ale reacțiilor alergice la medicamente sunt extrem de diverse variind de la un simplu prurit de mică intensitate, până la șoc anafilactic sau deces. Încercarea de a elabora o clasificare utilă în stabilirea diagnosticului și a tratamentului este extrem de dificilă în special datorită posibilității reduse de a găsi un criteriu unic pentru mai multe dintre reacțiile alergice la medicamente.

Experiența clinică a impus câteva criterii care ar putea intra în discuție în cazul încercării de a sistematiza manifestările clinice ale reacțiilor alergice.

Un prim criteriu de sistematizare l-ar constitui criteriul etiologic. Doar în cursul reacțiilor alergice la medicamente cauza evidentă este administrarea medicamentului. Nu există o anume manifestare clinică proprie administrării unui medicament. Teoretic, același medicament poate realiza o reacție alergică cu manifestări clinice multiple prin mai multe tipuri de mecanisme fiziopatologice.

Un al doilea criteriu de sistematizare l-ar constitui tipul de reacție de hipersensibilizare și clasificarea Coombs și Gell. Acest criteriu, foarte bun din punct de vedere teoretic, este util și din punct de vedere clinic în multe cazuri, dar există numeroase situații clinice când acest criteriu este greu de aplicat. Astfel, același aspect clinic poate avea la bază mai multe tipuri de reacții de hipersensibilitate sau un anume tip de reacție de hipersensibilitate. Este greu de recunoscut într-un anume context clinic simptomatologia alergiei la medicamente care se suprapune peste simptomatologia proprie bolii pentru care s-a administrat medicamentul. Cu toate acestea există numeroase încercări de sistematizare în funcție de acest criteriu.

Un al treilea criteriu îl reprezintă gradul de afectare al diferitelor organe și aparate ale organismului în care s-a declanșat reacția alergică la administrarea de medicamente.

În acest sens, manifestările clinice pot apărea la un organ sau aparat sau pot să fie generalizate, cuprinzând mai multe organe sau aparate (Tabelul 13). Acest ultim criteriu, deși poate cel mai puțin riguros, are avantajul de a fi ușor uti-

Scanned with OKEN Scanner

lizat în clinică şi poate să se asocieze fără dificultăţi majore cu aspectele fiziopatologice (reacţiile de hipersensibilitate) proprii criteriului al doilea.

TABELUL 13

Clasificarea clinică a reacţiilor alergice la medicamente (DeSwarte D. şi Patterson R., 1997)

Reacţii generalizate sau cu implicare multisistemică	
1. Reacţii generalizate imediate reacţii anafilactice (mediate IgE) reacţii anafilactoide (nemediate IgE) 2. Boala serului şi reacţii asemănătoare bolii serului	3. Febra medicamentoasă 4. Autoimunitatea indusă de medicamente reacţii simulând lupusul eritematos sistemic alte reacţii 5. Vascularite de hipersensibilizare
Reacţii predominante de organ	
1. Manifestări cutanate 2. Manifestări pulmonare astm pulmonar infiltrat cu eozinofile pneumopatii şi fibroze edem pulmonar necardiac 3. Manifestări hematologice eozinofilia trombocitopenia anemia hemolitică agranulocitoza	4. Manifestări hepatice colestaza distrucţii hepato-celulare manifestări mixte 5. Manifestări renale glomerulo-nefrita sindromul nefrotic insuficienţa renală acută 6. Manifestări cardiace 7. Manifestări neurologice 8. Manifestări ale sistemului limfoid pseudolimfomul sindroame asemănătoare mononucleozei infecţioase

În prezentarea pe care o facem manifestărilor clinice ale reacţiilor alergice la medicamente, vom urmări acest ultim criteriu de sistematizare, şi acolo unde este cazul vom ţine seama şi de tipul de reacţie de hipersensibilitate care stă la baza manifestărilor clinice.

5.1.a Anafilaxia (sistemică)/şocul anafilactic

Anafilaxia se defineşte ca o reacţie alergică severă, brutală, cu scăderea accentuată a presiunii arteriale, disfuncţie respiratorie, urticarie, datorată pătrunderii unui antigen străin (medicament, venin de albine/viespi, sau excepţional alergen alimentar sau din mediu) în organism. Anafilaxia sistemică reprezintă o manifestare acută catastrofică a reacţiei de hipersensibilitate de tip I care poate cuprinde orice organ sau aparat din organism, dar afectează predominent aparatul respirator, circulator, pielea, sistemul nervos, gastrointestinal (1).

Termenul de anafilaxie a fost introdus de Portier şi Richet în anul 1902, desemnând un efect paradoxal care apare în mod particular în cursul imunizării experimentale. Astfel, cei doi cercetători au încercat să imunizeze mai multe ani-

Scanned with OKEN Scanner

male de experienţă (câini) la o toxină obţinută din anemone de mare (Actinaria). Dar, după mai multe administrări, câinii nu numai că nu deveneau mai rezistenţi la această toxină, cum ar fi fost normal, conform teoriei imunizării (vaccinării), dar în unele cazuri mureau brusc chiar dacă li se injectau cantităţi foarte mici. Acest efect a fost denumit anafilaxie (grecescul *ana* = de-a curmezişul; *filaxis* = protecţie), semnificând o protecţie deficitară sau aberantă (paradoxală). În 1913, Charles Richet a primit premiul Nobel pentru lucrările sale de pionierat în acest domeniu.

În prezent, termenul de anafilaxie desemnează o reacţie cu manifestări clinice rapide, sistemice, mediate IgE, realizată de o substanţă străină organismului, organism care a fost sensibilizat anterior la această substanţă. Deşi termenul a fost folosit în deceniile trecute, dar şi în prezent ca să se desemneze reacţiile mediate IgE realizate în laborator pe modele animale, în prezent se utilizează şi în clinică. Termenul de anafilaxie se diferenţiază de reacţia generalizată imediată, care desemnează reacţii (de obicei după administrarea de medicamente) mediate sau nemediate de IgE (2).

Anafilaxia reprezintă de fapt manifestările clinice care apar datorită producerii reacţiei de hipersensibilitate imediată sau de tip I în clasificarea Coombs şi Gell. Mecanismul acestui tip de reacţie implică o producţie de anticorpi de tip IgE ca răspuns la contactul cu un antigen. Un nou contact cu alergenul respectiv va duce la legarea specifică a acestuia de moleculele de IgE de pe suprafaţa mastocitelor ceea ce va avea ca primă consecinţă eliberarea de către mastocit a numeroase substanţe biologic active cu numeroase efecte în organism, atât la nivel general, cât şi la nivel local, respectiv ţesutul în care se găsesc mastocitele care au avut contact cu antigenul. Degranularea mastocitelor este precedată de creşterea influxului ionilor de calciu (Ca^{++}), respectiv creşterea calciului citoplasmatic.

Mai multe tipuri de substanţe pot genera prin contactul cu anticorpii specifici IgE, reacţii anafilactice. Cele mai importante sunt: veninul de insecte (Hymenoptere cel mai frecvent), polenul de toate tipurile, praful de casă, fungii, alimentele şi medicamentele. Indiferent de alergen, desfăşurarea reacţiei de hipersensibilitate este aceeaşi. Diferă însă amploarea simptomelor clinice şi organul/organele ţintă care realizează cele mai multe şi mai importante manifestări clinice.

În cazul reacţiei anafilactice datorate administrării de medicamente există o serie de factori care sunt asociaţi creşterii incidenţei reacţiilor anafilactice.

- *Natura antigenului,* respectiv medicamentul administrat. Cele mai multe reacţii s-au semnalat la penicilină, antiinflamatoare nesteroidiene, substanţe iodate de contrast, anestezice locale, sulfonamide.
- *Administrarea parenterală* a medicamentului predispune mult mai mult la reacţii anafilactice decât celelalte tipuri de administrări.
- *Repetarea administrărilor* cu acelaşi medicament după perioade mai lungi sau mai scurte de timp.
- *Imunoterapia cu extracte antigenice* la pacienţii cu simptome ale unor afecţiuni cu etiologie alergică (astmul de exemplu).
- *Atopia,* care poate să fie asociată cu creşterea incidenţei reacţiilor la administrarea de substanţe iodate de contrast, dar nu la penicilină sau la alte medicamente (3).

Incidenţa reacţiilor anafilactice se situează în jurul cifrei de 1 la 2 700 de pacienţi internaţi. Reacţiile fatale sunt generate în cazul substanţei de contrast

Scanned with OKEN Scanner

iodate, respectiv de la 1 la 10-50 000 administrări intravenoase în timp ce pentru înțepătura de Hymenoptere s-au semnalat 23 de decese la 150 milioane de înțepături (3).

Manifestările clinice propriu-zise se datorează prezenței în diverse țesuturi a mastocitelor cu IgE atașat pe suprafața lor. Eliberarea mediatorilor va provoca în primul rând disfuncții locale legate de locul unde se găsesc mastocitele și, în unele cazuri, manifestări generale ale organismului. Cele mai multe mastocite se găsesc în țesutul conjunctiv, pulmonar, uter, de-a lungul vaselor de sânge, dar și în rinichi, ficat, splină, cord și în alte organe.

Apariția primelor manifestări anafilactice se face brusc la câteva minute sau până în 30 de minute de la administrarea medicamentului. Cele mai rapide reacții anafilactice fiind întâlnite în cazul administrării intravenoase urmate de administrarea orală, percutană sau prin inhalare.

Principalele simptome sunt: bronhospasmul, edemul (creșterea permeabilității vasculare), paloarea, scăderea/prăbușirea presiunii arteriale (colaps). În afară de acestea, există și numeroase alte simptome datorate unor acțiuni diverse ale mediatorilor eliberați.

În unele cazuri, când simptomatologia majoră nu se instalează imediat după administrarea medicamentului, se pot instala o serie de simptome premonitorii, cum ar fi furnicăturile la extremități și anxietatea.

În alte cazuri, simptomele și semnele generale pot apărea în câteva secunde de la administrarea medicamentului. De obicei, simptomele cutanate apar primele, cel mai frecvent fiind eritemul și pruritul palmar, plantar și în pielea capului. Semnele cutanate pot progresa apărând după o perioadă variabilă de minute sau ore, ca urticarie și angioedem. Alte manifestări cuprind: strănutul, congestia nazală, senzația de apăsare oculară, edem periorbital sau edem al feței. La semnele cutanate inițiale se mai asociază: crampe abdominale dureroase, cefalee, și ulterior diaree și vărsături. Simptomele respiratorii pot debuta ca ușoare obstrucții care se pot transforma în edem laringian și asfixie. Uneori edemul laringian se poate manifesta prin răgușeală, senzații de nod în gât sau disfonie. Edemul laringelui sau al epiglotei sau al țesutului înconjurător se mai poate manifesta ca dispnee cu sau fără stridor (Tabelul 14).

Bronhospasmul care realizează o obstrucție a căilor respiratorii se manifestă printr-o senzație de apăsare toracică, iar obiectiv prin respirație șuierătoare, gâfâială. Simptomele gastrointestinale, de multe ori instalate, precoce cuprind: greață, vomă, dureri abdominale (uneori deosebit de intense), diaree (cataclismică, cu pierderea controlului sfincterian). Uneori diareea poate fi sanguinolentă. În multe cazuri, poate să apară o disfagie, secundară edemului glotic.

Manifestările cardiovasculare cuprind: hipotensiunea și colapsul (șoc) la care se adaugă aritmiile cardiace, iar ocazional poate să apară infarctul miocardic. Simptomatologia cardiacă poate apărea oricând în desfășurarea unei reacții anafilactice, dar de obicei apare la scurt timp după administrarea medicamentului. În cele mai multe cazuri, paloarea ca urmare a vasoconstricției periferice pare să fie primul simptom cardiovascular care apare. Asocierea simptomatologiei respiratorii cu cea cardiovasculară complică mult prognosticul, punând în pericol viața pacientului (3).

În desfășurarea reacției anafilactice se poate întâlni vertijul, sincopa, confuzia ca și pierderea de durată a cunoștinței.

Moartea poate să apară în câteva minute de la administrarea medicamentului sau pe parcursul desfășurării reacției anafilactice. Cauza morții o reprezin-

Scanned with OKEN Scanner

tă tulburările respiratorii în proporție de 70%, iar în 24% din cazuri este dată de insuficiență cardiovasculară. În cazuri extrem de rare, anafilaxia poate produce alterări ale organelor interne care pot duce la deces după un interval de timp de zile sau săptămâni (3).

TABELUL 14

Clasificarea (standardizarea) reacţiilor anafilactice (Herman D., 1996)

Stadiul 1	• urticarie generalizată • prurit • stare de rău • anxietate
Stadiul 2: unul sau mai multe simptome din stadiul 1 asociate cu cel puțin 2 din simptomele următoare	• edem acut angio-neurotic • opresiune toracală • dureri abdominale • greață, vertij, diaree
Stadiul 3: unul sau mai multe simptome din stadiul 2 asociate cu cel puțin 2 din simptomele următoare	• dispnee • disfagie • disfonie • confuzie • senzația de moarte iminentă
Stadiul 4: unul sau mai multe simptome din stadiul 2 asociate cu 2 din simptomele următoare	• cianoză • hipotensiune • colaps • pierderea cunoștinței • sincopă • incontinență

Deşi mecanismul tuturor acestor simptome este în mare același (reacția de hipersensibilitate de tip I), apariția unui simptom sau a mai multor simptome asociate care implică mai multe organe ca și cuplarea acestor simptome este influențată de o serie de aspecte ca gradul de sensibilizare a pacientului la medicamentul respectiv, calea, cantitatea și modul de administrare. Cu toate acestea, există posibilitatea ca oricând, indiferent de cantitatea și modul de administrare a unui medicament, să se declanșeze o reacție anafilactică severă la un pacient sensibilizat anterior.

În general, simptomatologia existentă în cadrul anafilaxiei are la bază acțiunea mediatorilor eliberați de mastocit în special a histaminei. S-a observat că apar mai multe tipuri de modificări care nu pot fi atribuite histaminei sau altor tipuri de mediatori. Mai mult, s-a observat că nivelul plasmatic al histaminei nu

Scanned with OKEN Scanner

este corelat cu amploarea manifestărilor clinice chiar în condițiile în care histamina nu are un timp de înjumătățire plasmatic foarte redus. Un exemplu ar fi hipotensiunea persistentă chiar când nivelul plasmatic al histaminei revine la normal. Se mai se corelează simptomatologia clinică cu nivelul seric al triptazei care are un timp de înjumătățire de mai multe ore fiind folosită chiar în studii retrospective privind existența unor reacții anafilactice. Cu toate acestea, rolul triptazei în reacția anafilactică este incert (1, 4).

Principalele manifestări patogene în reacțiile anafilactice care sfârșesc prin decesul pacientului sunt: 1) edem laringian; 2) hiperinflație acută pulmonară; 3) edem pulmonar; 4) hemoragii intraalveolare, urticarie și angioedem; 5) congestie viscerală. De asemenea, există și o secreție bronșică crescută și un infiltrat eozinofilic al peretelui bronșic. Colapsul vascular brutal este dat fie de dilatația vasculară, fie de suferința cardiacă datorată unei aritmii sau infarctului miocardic (3). Ocazional, într-o serie de cazuri nu s-au identificat modificări patologice semnificative (5). Toate aceste modificări anatomopatologice completează înțelegerea mecanismelor de producere a simptomatologiei clinice întâlnite în cazul anafilaxiei.

Apariția simptomelor clinice în cursul reacției anafilactice are loc la interval foarte scurt de la administrarea medicamentului, practic în prima oră. Aceasta nu exclude și depășirea acestui interval de timp, ținându-se cont și de posibilitățile de metabolizare a medicamentului respectiv. Astfel, simptomele au o desfășurare progresivă pe parcursul a 1-2 ore, sfârșind fie prin a se atenua, fie prin a se instala starea de șoc respectiv apariția colapsului vascular și/sau a hipotensiunii arteriale. S-a constatat că în afară de desfășurarea brutală sau ușor progresivă reacțiile alergice pot avea și o evoluție bifazică. În acest caz, după apariția simptomelor clinice la un interval scurt de timp de la administrare urmează o perioadă, variabilă în timp, când simptomele clinice sunt absente sau mult diminuate după care simptomatologia reapare. În cele mai multe cazuri, reapariția simptomelor are o amploare mai scăzută decât imediat după administrarea medicamentului. Evoluția bifazică se întâlnește în special în cazul urticariilor, rinitelor, astmului bronșic. Au existat numeroase discuții dacă existența acestor reacții tardive este o realitate sau ele reprezintă reacții după tratamente incomplete, sau un răspuns incomplet la o terapie corectă (6). Descoperirea prostaglandinelor, a leucotrienelor, a factorului inhibitor al anafilaxiei ca și a citokinelor (IL-6 în special) și a acțiunii acestora confirmă faptul că reacțiile tardive există în realitate. Este interesant faptul că această reacție tardivă se poate întâlni și la testele cutanate și este mediată tot prin intermediul anticorpilor de tip IgE, dar histamina pare să aibă un rol limitat (3, 7). Un rol important îl au însă limfocitele Th2 cu citokinele secretate de ele (9).

Intervalul de timp la care apar primele manifestări este de 1-2 ore, manifestări tardive apărând la 6-14 ore de la administrare sau în unele cazuri până la 50 de ore (9). În general, reacțiile de fază lentă au fost semnalate la astmatici sau pacienții cu rinită alergică la alergene de mediu și mai puțin în cadrul administrării de medicamente. În general, simptomatologia reacțiilor tardive este mai ștearsă decât a reacțiilor imediate, dar există și excepții.

Desfășurarea progresivă a simptomatologiei reacției anafilactice poate fi privită și în alt sens. Astfel, în cazul în care nu se produce șoc anafilactic la prima readministrare a medicamentului sensibilizant, la următoarea readministrare amploarea simptomatologiei va crește până când la una dintre administrări bol-

Scanned with OKEN Scanner

navul va prezenta manifestări clinice majore respiratorii sau cardiace sau şoc anafilactic. La prima readministrare, bolnavul prezintă aşa-numita stare de iminenţă de şoc (Seropian, 1970) (8) caracterizată printr-o serie de simptome clinice întâlnite în reacţia anafilactică, dar nu colaps şi hipotensiune arterială, care la următoarea readministrare se va transforma în şoc anafilactic adevărat. Există şi cazuri în care readministrarea medicamentului sensibilizant nu are nici un efect sau reacţia este mai puţin severă decât la prima readministrare. Riscul de a prezenta o reacţie anafilactică la o nouă readministare după ce la prima a dezvoltat o reacţie alergică este de 10-20% la penicilină, între 20-40% pentru substanţe iodate de contrast şi de 40-60% la înţepături de insecte (1, 3). Există numeroşi factori care pot influenţa acest risc, dar cel mai important pare durata intervalului de timp dintre reexpuneri (1).

ŞOCUL ANAFILACTIC

Şocul anafilactic nu alergic propriu-zis reprezintă forma cea mai gravă a reacţiei anafilactice. şocul alergic apărut după administrarea de medicamente nu se deosebeşte de celelalte tipuri de şoc alergic (şocul la venin de Hymenoptere, şocul la alergene alimentare). Faţă de tipurile generale de şoc, şocul alergic la medicamante se încadrează în tipurile de şoc cu volum sanguin normal şi pat vascular integru. Esenţiale în şoc sunt modificările cardiovasculare. În cazul şocului alergic eliberarea bruscă şi masivă de mediatori provoacă în primul rând o creştere a permeabilităţii vasculare în teritoriul splanhnic cu redistribuirea cantităţii de sânge. Are loc o golire a capilarelor de plasmă cu scăderea volemiei şi scăderea progresivă a presiunii arteriale cu perturbarea circulaţiei cerebrale, a activităţii cardiace şi a perfuziei tisulare.

Clinic, eliberarea masivă şi brutală de histamină duce în primul rând la tulburări hemodinamice sanguine importante, stare de rău, transpiraţii profuze, agitaţie, confuzie. Are loc o scădere accentuată a presiunii arteriale şi o filtrare excesivă prin capilarele dilatate devenite hiperpermeabile prin activarea histaminei. Dilatarea intensă a vaselor de sânge splanhnice şi într-o oarecare măsură şi periferice face ca o mare parte a masei sanguine să se găsească sechestrată în aceste sectoare ceea ce duce la diminuarea marcată a debitului returului venos. Are loc o scădere a întoarcerii venoase în inima dreaptă cu scăderea debitului cardiac şi cu accentuarea scăderii presiunii arteriale. Din aceste motive, şocul alergic este denumit şi şoc de distribuţie (sanguină). Activitatea inimii este perturbată, apărând aritmii şi ulterior infarct miocardic sau inima se poate opri în absenţa oricărei leziuni. Hipotensiunea, colapsul sau perturbarea activităţii cardiace duc la pierderea cunoştinţei sau comă. Concomitent cu manifestările vasculare apar contracţii spasmodice uneori deosebit de intense ale organelor cu musculatură netedă: bronhii (musculatura netedă a bronhiilor), vene, stomac, uter, vezică biliară. Datorită acestor cotracţii apar: vomă, diaree, metroragie, rinoree, tuse, criză de astm.

În faza de descărcare de histamină are loc şi o descărcare de heparină şi probabil de alţi mediatori. Heparina prin hipocoagulabilitatea pe care o provoacă este responsabilă de apariţia peteşiilor şi a hemoragiilor severe.

Cu toate că histamina în exces realizează majoritatea aspectelor fiziopatologice şi clinice din şocul alergic manifestările date de histamină nu se suprapun în totalitate peste manifestările şocului anafilactic. Este clar că intervin şi alţi mediatori, citokine, sau alte substanţe cum ar fi heparina a căror simptomatologie se grefează pe tabloul general realizat de eliberarea de histamină. De

Scanned with OKEN Scanner

asemenea în șoc mai intervin și modificările de perfuzie și oxigenare care duc la alterarea funcționalității tisulare care, deși induse și parțial întreținute de histamină, capătă o pondere din ce în ce mai mare putând duce la perturbarea funcțiilor unor organe care nu sunt afectate direct de histamină (creier, cord). În general, debutul brusc, precum și desfășurarea accelerată a șocului alergic face ca tulburările metabolice să fie de mai mică importanță cel puțin în prima fază de instalare a șocului (16, 17). Evoluția sub tratament a șocului anafilactic este în cele mai multe cazuri favorabilă. Prezența unui astm sau a unor afecțiuni cardiace înrăutățește prognosticul. Între 5 și 25% din cazurile de șoc anafilactic prezintă colaps recidivant după ameliorarea inițială sau incompletă. În alte cazuri, evoluția este extrem de rapidă necesitând terapie imediată înainte ca terapia să devină tardivă (11).

Teoretic, orice medicament poate declanșa o reacție anafilactică sau chiar șoc anafilactic inclusiv corticosteroizii sau cromoglicatul de sodiu. În cazul acestor două medicamente cunoscute ca antialergice explicația ar consta în faptul că pot să fie supuse mecanismului haptenic înaintea sau în timpul când își desfășoară acțiunea antialergică. Există însă medicamente care induc mai ușor reacții anafilactice cum ar fi penicilină (beta-lactamide în general), antiinflamatoare nesteroidiene, medicamente cu structură proteică (hormoni, enzime, antiseruri heterologice), streptokinaza, vaccinuri (bazate pe proteine din ou), cisplatin etc.

Există însă o serie de medicamente care chiar dacă nu declanșează reacția anafilactică exacerbează desfășurarea ei. Dintre acestea sunt: beta-blocantele adrenergice, inhibitorii de monoaminoxidază, inhibitorii de enzime de conversie a angiotensinei.

Administrarea beta-blocantelor în cursul astmului sau al desfășurării reacțiilor anafilactice exacerbează reacția anafilactică mai ales aspectele care se referă la căile aeriene. Administrarea de adrenalină la pacienții care primesc beta-blocante poate avea un efect opus alfa-adrenergic cu o hipotensiune severă (3).

Inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei care previn transformarea angiotensină I în angiotensină II pot ei înșiși provoca edemul limbii sau edem faringian.

Inhibitorii de monoaminoxidază interferă cu degradarea adrenalinei perturbând efectul terapeutic în cazul administrării acestei substanțe ca tratament în reacțiile anafilactice severe (3).

5.1.b Boala serului

Mecanismul patogen al bolii serului îl reprezintă reacția de hipersensibilitate de tip III din clasificarea Coombs și Gell. Rolul principal în această reacție îl au complexele imune formate între antigen și anticorpii gazdei, protejând organismul gazdă de acțiunea antigenelor. În marea majoritate a cazurilor, anticorpii de tip IgG și IgM reacționează cu antigenele solubile din sânge. În anumite condiții, complexele imune formate nu mai sunt eliminate corespunzător, ci sunt transportate și depozitate în anumite structuri ale organismului. La locul depozitării produc un răspuns inflamator al țesutului respectiv care ulterior este urmat de distrucții tisulare prin activarea enzimelor lizozomale. Aspectele clinice realizate

Scanned with OKEN Scanner

de reacţia de tip III sunt: boala serului, fenomenul Arthus (antigenul este injectat local) şi anumite aspecte care se întâlnesc în boli autoimune. În acest ultim caz, complexele imune şi complementul depozitate în ţesuturi sunt implicate în patologia unor boli ca: lupusul eritematos, glomerulonefrită, artrită reumatoidă.

În boala serului propriu-zisă, formarea complexelor imune circulante este urmată de depunerea acestora, la nivelul pielii (membrana bazală), articulaţiilor, glomerulului renal (endoteliul glomerular). Se activează complementul şi la aceste nivele se produc leziuni tisulare. Ocazional pot interveni anticorpi de tip IgE, IgM şi IgG producând manifestări anafilactice. Eliberarea de histamină apare tardiv ca mecanism secundar ca şi sensibilizarea prin IgE (12).

Clasic, apariţia bolii serului este legată de administrarea serului heterologic (de obicei de cal) şi de sensibilizarea la aceste produse. În prezent, administrarea acestor seruri nu mai este folosită dar se utilizează o serie de antiseruri heterologe pentru a neutraliza o serie de toxine, cum ar fi: toxina botulinică, toxine apărute în cazul gangrenei gazoase şi difterie, rabie, toxine din veninul de şarpe.

Administrarea antiserurilor specifice poate realiza la pacienţi sensibilizaţi, boala serului.

S-a observat însă că boala serului sau manifestări asemănătoare bolii serului apar şi la administrarea de molecule mici neproteice aşa cum este cazul medicamentelor. Cele mai frecvente medicamente care realizează aceste simptome sunt antibioticele ca penicilina, hidralazina, sulfonamidele, diureticele tiazidice, ciprofloxacin, metronidazol, carbamazepină, fenilbutazonă, propranolol. Pentru diagnostic nu s-au folosit criterii clinice (13, 14).

Incidenţa acestor reacţii asemănătoare cu boala serului este redusă respectiv 1,8 reacţii la 100 000 de prescripţii de cefaclor sau o reacţie la 10 milioane de prescripţii de amoxiciclină şi cefalexină (14).

Debutul la pacienţii neimunizaţi apare la 6-21 de zile de la administrarea medicamentului sau a serului heterolog. În această perioadă de latenţă, are loc formarea complexelor imune cu depunerea acestora în anumite ţesuturi. La pacienţi sensibilizaţi anterior simptomele apar în 2-4 zile de la administrarea medicamentului. Simptomatologia constă în: febră, disconfort (100% din cazuri), urticarie (90% din cazuri), artralgii (50-60% din cazuri), limfadenopatie (13%). Aproximativ 75% din pacienţi dezvoltă un eritem caracteristic, caracterizat printr-o bandă serpiginoasă de-a lungul marginii palmelor şi plantelor. Glomerulonefrita, frecventă în modele experimentale, nu are o frecvenţă crescută la pacienţi (2). În general, simptomatologia bolii serului sau a simptomelor asemănătoare bolii serului este mai ştearsă, având tendinţa de autolimitare (12, 14). Simptomele nu pun în pericol viaţa pacienţilor, dar pot agrava bolile preexistente chiar dacă foarte rar poate apărea edem glotic sau un bronhospasm.

Ca probe biologice, boala serului chiar când este produsă de medicamente prezintă: VSH crescut, leucopenie, plasmocitoză, fracţiunea C4, C3 ca şi complementul total sunt scăzute, complexele imune din ser sunt crescute. Anafilatoxinele C3a şi C5a au nivele relativ crescute în ser (12).

Tratamentul constă în primul rând în oprirea administrării medicamentului care presupunem că a declanşat boala. Ca medicaţie se administrează prednison minim 40 mg/zi antihistaminice în doze uzuale. De menţionat este faptul că medicaţia cortizonică nu previne apariţia bolii în cazul în care pacienţii primesc globulina antitimocitară (12, 15). Există şi situaţii în care o serie de medicamente

Scanned with OKEN Scanner

produc reacţii ce nu seamănă în totalitate cu boala serului care sunt greu de încadrat în alte boli. De exemplu, acidul acetil salicilic sau fenitoina, poate genera un sindrom asemănător mononucleozei infecţioase prin producerea de adenopatie fără alte semne de boală a serului. De asemenea, în mai multe boli infecţioase se produc complexe imune, dar rolul lor patogen este incert fără să se ajungă la manifestări de tip boala serului (13).

5.1.c Febra medicamentoasă

Temperatura corporală reprezintă o constantă importantă a fiecărui organism. Există numeroase sisteme în organism coordonate de hipotalamus care menţin temperatura corporală între anumite limite optime pentru desfăşurarea proceselor biologice. În anumite circumstanţe creşterea sau scăderea temperaturii corporale poate constitui un mecanism de apărare. Există numeroşi factori care duc la creşterea temperaturii corporale. Unul dintre aceştia îl constituie stimularea macrofagelor de a produce substanţe cu rol pirogen. Dintre aceste substanţe menţionăm: IL-1; TNF, IFN alfa. Se consideră că, la rândul lor, aceste citokine ar creşte producţia de prostaglandină E care acţionează asupra hipotalamusului ducând la creşterea temperaturii corporale. Alţi factori care duc la creşterea producţiei de citokine sunt: produşi bacterieni, virusuri, fungi şi complexe antigen-anticorp (13).

Febra alergică medicamentoasă poate fi un simptom în cadrul vasculitei alergice care uneori poate prezenta simptomatologie asemănătoare bolii serului sau poate fi un simptom în cadrul hepatitelor medicamentoase. Există cazuri când febra apare singură, neînsoţită de fenomene alergice. În aceste condiţii este foarte greu de stabilit dacă febra este dată de un medicament (mai ales dacă este antibiotic) sau dacă febra este datorată infecţiei pentru care se administrează antibioticul. Un element de diferenţiere este realizat prin întreruperea medicamentului incriminat. Dacă febra dispare în maximum 48 de ore, creşte probabilitatea ca această febră să fie de origine medicamentoasă. Sau în caz de persistenţă a febrei concomitent cu administrarea antibioticului peste perioada de rezoluţie a infecţiei, o excepţie o constituie fenitoina care are o mare remanenţă în ţesuturi persistând perioade lungi de timp după întreruperea administrării. Readministrarea medicamentului care a produs iniţial febra, după o scurtă perioadă de timp duce la reapariţia febrei. Febra medicamentoasă este rară pentru reacţiile adverse medicamentoase, dar a fost întâlnită în 25% din cazuri la pacienţii internaţi pentru reacţii alergice (13).

Într-un studiu efectuat pe 146 de copii cu febră de origine necunoscută trei au prezentat febră medicamentoasă (13). În general diagnosticul de febră medicamentoasă este un diagnostic de excludere, eliminând alte tipuri de febră.

Evoluţia febrei medicamentoase singură sau asociată cu simptome alergice este legată de administrarea medicamentului care o produce. Există însă cazuri în care această reacţie poate produce distrucţii tisulare. Pacienţii care au decedat cu febră medicametoasă au prezentat zone de necroză în cord, ficat, plămân.

Există mai multe puncte de vedere care consideră că febra medicamentoasă nu este o entitate bine conturată. Dispariţia rapidă după retragerea medicamentului sau prezenţa unui eritem difuz cutanat nu ar fi suficiente pentru

Scanned with OKEN Scanner

diagnostic. Chiar şi testele de laborator efectuate la pacienţii cu febră medicamentoasă cum ar fi: leucocitoza, o eozinofilie moderată, VSH crescut, perturbări ale funcţiei hepatice pot fi diferit interpretate (14).

Experimental pe modele animale, febra medicamentoasă a putut fi produsă la şobolani sensibilizaţi la conjugatul de tip peniciloil. Din acest motiv, se consideră în prezent că febra medicamentoasă nu este încă o entitate clinică bine conturată (mai ales când evoluează fără alte semne alergice). Atunci când este prezentă este datorată eliberării de IL-1 şi de alte citokine în timpul fagocitozei complexelor antigen anticorp (13).

Există numeroase medicamente care pot induce febra medicamentoasă fără alte simptome alergice cum ar fi cefalosporine, cloramfenicol, eritromicină, griseofulvină, izoniazidă, kanamicină, nitrofurantoin, penicilină, quinidină, streptomicină, vancomicină, tetraciclină.

Există însă şi numeroase situaţii în care se produce febra medicamentoasă, dar nu de natură alergică. Alte medicamente cum ar fi produsele sanguine, carbamazepina, hidroxiureea metil-dopa, produc de cele mai multe ori febră medicamentoasă asociată şi cu alte semne clinice.

5.1.d Lupusul indus de medicamente

Lupusul eritematos sistemic reprezintă un adevărat prototip de boală autoimună în care leziunile tisulare şi celulare sunt produse de autoanticorpi sau complexe imune cu caracteristici patogene. Aceşti anticorpi, ca şi complexele imune, se produc printr-o activare policlonală necontrolată a limfocitelor T şi B sau/şi o alterare a antigenelor proprii organismului.

În 1953 Morrow şi colab. (20) comunică apariţia unor simptome de tip reumatic la pacienţii trataţi timp îndelungat cu hidralazină (antihipertensiv). Astfel, din 253 de pacienţi trataţi, 14 au prezentat simptome de tip reumatic. În 1962 Ladd (21) descrie la pacienţii trataţi cu procainamidă timp de 6 luni continuu, simptome musculare şi articulare şi pleurezie.

Ulterior se descoperă că mai multe medicamente, administrate o perioadă mai lungă de timp induc apariţia de anticorpi antinucleari (specifici pentru lupusul sistemic adevărat) ca şi simptome reumatoide. Se conturează astfel descrierea unei noi forme de lupus sau a unui sindrom asemănător lupusului indus de medicamente.

Simptome clinice. Din punct de vedere clinic, lupusul indus de medicamente prezintă o simptomatologie asemănătoare lupusului sistemic clasic. Astfel se întâlnesc: febra, astenia fizică, artralgiile, pleureziile, scăderea în greutate. Leziunile pleuropericardice cuprind: pleurezii, infiltrate pulmonare ca şi pericardite sau tamponada pericardică. Procainamida produce în special leziuni pleuropulmonare, în timp ce hidrazida produce mai frecvent manifestări articulare de tipul artralgiilor nedeformante. Splenomegalia şi limfadenopatia sunt moderate şi se întâlnesc rar. Lupusul indus de medicamente are o simptomatologie mai blândă şi o evoluţie mult mai puţin agresivă decât lupusul eritematos sistemic. Simptomatologia cutanată, foarte importantă în lupusul sistemic, eritemul clasic în vespertilio, forma discoidă, cu sau fără zone de necroză cicatriceală, alopecia cicatriceală, ulceraţii ale mucoasei orale, sunt extrem de rare în lupusul indus de medicamente. Sindromul Raynaud este de asemenea rar.

Scanned with OKEN Scanner

Spre deosebire de lupusul eritematos sistemic, cel indus de medicamente, are atingeri nervoase și renale extrem de rare, aproape absente (13, 14). S-au semnalat totuși câteva cazuri de glomerulonefrită la administrarea de hidralazină.

Criteriile folosite în stabilirea diagnosticului de lupus eritematos sistemic stabilite în 1982 sunt: eritem malar, eritem discoid, fotosensitivitate, ulcerații orale, artrite, sinovite, afectare renală, neurologică, hematologică, modificări imunologice, prezența anticorpilor antinucleari. Prezența oricăror patru criterii certifică diagnosticul de lupus eritematos. Prezența acestora este parțial valabilă în lupusul indus de medicamente. În această formă se întâlnesc unul sau două simptome din aceste criterii. Mai importantă pentru diagnosticul lupusului indus de medicamente este asocierea în timp a administrării de medicamente și a prezenței simptomelor (care nu trebuie să fie simptomele bolii de bază) și apariția anticorpilor antinucleari (14, 23).

În general simptomele clinice ale lupusului sunt nespecifice, șterse, cu o evoluție blândă, îndelungată. Din aceste motive prezența anticorpilor antinucleari este esențială pentru diagnostic.

Anticorpii antinucleari (ANA) sunt caracteristici pentru lupusul eritematos sistemic fără însă să fie specifici fiind prezenți și în alte boli autoimune dar în concentrații mai scăzute. În lupusul sistemic ANA se întâlnesc în proporție de 90-95%. În cazul lupusului indus de medicamente ANA se întâlnesc în 50-75%. Pacienții prezintă ANA pozitiv după 12 luni de tratament continuu cu procainamidă, iar la 2 ani procentul de pacienți cu ANA pozitiv a fost de 90%. Dintre aceștia, numai 10-20% au dezvoltat simptome de lupus.

În cazul tratamentului cu hidralazină, incidența ANA pozitiv este de 15% după tratament de 33 de luni și de 44% din pacienți după 3 ani (22). Principalii anticorpi antinucleari întâlniți în lupusul indus de medicamente sunt anticorpii anti ADN monocatenar (denaturat) și anticorpii antihistone (proteine bazice nucleare). Anticorpii anti ADN dublu catenar (nativ) specifici pentru lupusul sistemic, sunt foarte rar evidențiați în lupusul indus de medicamente. Alte tipuri de anticorpi investigați uzual în lupus cum ar fi anticorpii anti SM, antiribonucleoproteine, SS-A, SS-B, nu se întâlnesc de regulă în lupusul indus de medicamente (24).

Anticorpii antihistone sunt prezenți în 95% din cazurile de lupus indus de medicamente, cu simptome clinice prezente. Prin electroforeză în gel, histonele pot fi separate în cinci clase: H1, H3, H2B, H2A, H4. Fiecare medicament pare să fie asociat cu un anume profil de anticorpi antihistone din cele enumerate. În cazul lupusului indus de hidralazină, par să fie predominanți anticorpii antihistone dirijați împotriva subclaselor H3 și H4 (23, 25) sau H3, HsB și H2A (26). În cazul procainamidei apar anticorpi dirijați împotriva subclaselor H2A și H2B (23). În cazul pacienților asimptomatici anticorpii antihistone se găsesc într-o proporție de 32-50% (23). Anticorpii antihistone pot fi corelați cu perioadele de activitate ale lupusului indus de medicamente. În multe cazuri, anticorpii antihistone au fost de tip IgM.

Anticorpii antipolinucleotide întâlniți în lupusul sistemic se întâlnesc și în cel indus de procainamidă. Semnificația acestor anticorpi nu este bine cunoscută, dar se presupune că se întâlnesc în perioadele de acutizare.

Celulele lupice par să se găsească și în lupusul indus de medicamente, fiind evidențiate și în lichidul pleural și pericardic. Totuși, sunt puține studii care să confirme aceste date (27).

Scanned with OKEN Scanner

Alte modificări ale constantelor biologice întâlnite în lupusul indus de medicamente sunt: VSH crescut, care este corelat cu evoluția bolii, leucopenie și trombocitopenie moderată, anemie normocromă moderată, false reacții pozitive VDRL, prezența crioglobulinelor în ser, testul Coombs direct, pozitiv. În general, aceste modificări sunt rar întâlnite în lupusul indus de medicamente. Valorile complementului seric total sunt rar scăzute (19).

Mecanisme de inducere. Există mai multe mecanisme propuse pentru a explica modul de producere a lupusului indus de medicamente. Printre acestea cele mai importante sunt: activarea diatezei lupice sau a unei infecții virale latente (propusă în anul 1967), răspuns imun la medicamentul administrat sau metaboliții acestuia sau la conjugate nucleoproteinice alterate (1971); pierderea toleranței la complexul haptenă (medicament) carrier prin bioactivare (1989), medicamentul acționând ca un activator policlonal (1989), rolul variațiilor fenotipice ale acetilării (1989); alterarea sistemului major de histocompatibilitate (1988).

Multe dintre aceste ipoteze au fost verificate în laborator, dar până în prezent nu s-au obținut argumente evidente în favoarea vreuneia. Reține atenția însăși ipoteza conform căreia complexele de nucleoproteine alterate pot declanșa un răspuns autoimun. De asemenea, o serie de medicamente cum ar fi penicilamina pot modifica autoantigenele prin prezența în structura sa a grupărilor cu reactivitate biologică crescută (sulfhidril) declanșând un răspuns autoimun (23).

Este interesant faptul că indivizii care au o acetilare lentă au un risc crescut de a prezenta reacții adverse la medicamente de toate tipurile. S-a demonstrat că în cazul lupusului indus de medicamente atât acetilarea lentă, cât și cea rapidă prezintă un risc crescut de producere a lupusului indus de medicamente. Dar timpul de apariție a anticorpilor antinucleari este mult mai scurt în cazul acetilării lente decât în cazul fenotipului cu acetilare rapidă (28).

Un alt posibil mecanism ar fi inhibarea de către procainamidă sau hidralazină a metilării ADN. Experimental, s-a demonstrat că inhibarea metilării ADN sau hipometilarea ADN conduce la generarea de răspuns imun prin creșterea autoreactivității limfocitelor T. Perturbarea în metilarea citozinei în sensul scăderii, duce la inactivarea transcripției, în timp ce o metilare crescută duce la o transcripție crescută și o creștere a expresiei genice (19).

S-au semnalat și disfuncții ale reglării răspunsului imun. Limfocitele T supresoare au o activitate normală în lupusul indus de medicamente, în timp ce în lupusul sistemic clasic sunt deficitare. S-a concluzionat că în lupusul indus de medicamente ar exista o creștere a activității limfocitelor T helper fără să existe o scădere a activității limfocitelor T supresor, dar s-au semnalat și deficiențe ale activității T supresor (22).

Evoluția lupusului indus de medicamente este extrem de lentă. Simptomele clinice ca și anticorpii antinucleari apar după multe zile sau luni de la începerea tratamentului, dar pot persista zile sau luni după întreruperea tratamentului care a indus lupusul. În unele cazuri simptomele pot să reapară după câteva luni de absență a simptomelor sugerând caracterul ondulant al lupusului. Anticorpii antinucleari sunt de obicei concordanți cu simptomatologia clinică dispărând în câteva săptămâni sau luni de la întreruperea tratamentului, dar în unele cazuri pot persista chiar un an sau mai mult. Corelația între perioada de activitate a lupusului indus de medicamente și anticorpii antihistone este cea mai evidentă.

Scanned with OKEN Scanner

Tratamentul lupusului indus de medicamente presupune eliminarea medicamentului care a indus boala, administrarea de antiinflamatoare nesteroide pentru simptomatologia de tip reumatic (în cazul în care nu sunt inductoare ale bolii) ca şi doze moderate de cortizon. Administrarea de N-acetil procainamidă, metabolitul major al procainamidei poate preveni producerea lupusului indus de aceasta (14, 29).

În afară de hidralazină şi procainamidă, medicamente cum ar fi: clorpromazina, izoniazida, anticonvulsivante, blocante beta-adrenergice, metil-dopa, chinina, D-penicilamida, induc cu certitudine lupus sau sindrom asemănător lupusului (Tabelul 15).

TABELUL 15

Medicamente care induc boli autoimune (Kaplan A.P., 1997)

Lupus Eritematos (sau tip lupus eritematos)
Hidralazină
Procain-amidă
Izoniazidă
Anticonvulsivante
Clorpromazină
Penicilamina D
Sulfamide
Sclerodermie (sau tip sclerodermie)
Sindrom mialgie, eozinofilie (L-triptofan)
Bleomicină
Pentazocină
Polimiozită, miastenia gravis, Pemfigus
Penicilamină
Fibroza retroperitoneală
Metilsergide
Poliarterită
Amfetamine
Sindromul Sjögren
Practolol
Simptome reumatoide
Tiouracil

În cazul clorpromazinei, anticorpii antinucleari au fost evidenţiaţi în proporţie de 30-50% din pacienţii trataţi cu acest medicament timp de 7 săptămâni. Antigenul HLA-Bw44 s-a întâlnit în proporţie de 44% din pacienţii care au prezentat anticorpi ANA. Anticorpii antihistone au reacţionat cu clasa H1 şi cu H3-H4. S-au întâlnit şi anticorpi anticardiolipinici în concentraţii crescute la pacienţii trataţi cu clorpromazină (14, 30).

Izoniazida în tratament de peste 12 luni a indus apariţia de anticorpi antinucleari în 22% din pacienţi (studiu realizat pe 102 pacienţi). Nici unul dintre pacienţii cu ANA nu au prezentat simptome de lupus. ANA induşi de izoniazidă au fost mai frecvenţi la pacienţii cu acetilare lentă decât la cei cu acetilare rapidă (13, 14, 31).

D-penicilamina pare să fie un medicament cu proprietăţi de a induce fenomenele clinice de autoimunitate aparte. În privinţa lupusului indus de aceasta s-a evidenţiat că din 120 de pacienţi cu boala Wilson care au făcut tratament

Scanned with OKEN Scanner

cu D-penicilamină 8 au dezvoltat ANA şi 4 din aceştia lupus cu manifestări articulare, febră şi serozită (32). În afară de lupus, D-penicilamina induce dermatomiozită, polimiozită, sindrom Goodpasture, glomerulonefrită membranoasă, pemfigus, citopenie imună. Mecanismul de inducere se realizează prin prinderea D-penicilaminei de membranele celulare ca haptenă ceea ce induce o activare a limfocitelor T dar şi o proliferare a limfocitelor B cu producerea de autoanticorpi (14).

Lovastatina, provastatina şi simvastatina sunt substanţe care scad nivelul colesterolului sanguin inhibând o serie de reductaze. Administrarea lor a fost asociată cu dezvoltarea sindroamelor de tip lupus, vasculită, polimialgie, urticarie, citopenie şi eritem multiform (13).

Bibliografie

1. BOCHNER B.S., LICHTENSTEIN L.M., Anaphylaxis, New Engl. J. Med., 1991, 324(25), 1785-1790.
2. GREENBERGER P.A., Drug allergies, In: Rich R.R., Fleisher T.A., Schwartz B.D., eds. Clinical Immunology. Principles and Practice, St. Louis, Mosby Year-Book, 1996, 6, 988-998.
3. McGRATH K.G., Anaphylaxis in allergic diseases. Diagnosis and management, Ed. Roy Patterson, Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia-New York, 1997, 20, 439-459.
4. SCWARTZ U.B., METCALLF D.D., MILLER J.S., Triptase level as an indicator of mast cell-activation in systemic anaphylaxis and mastocytosis, New Engl. J. Med., 1987, 316, 1622-1626.
5. JAMES L.P. Jr., AUSPEN K.F., Fatal systemic anaphylaxis in man, New Engl. J. Med., 1964, 270, 597-603.
6. DeSHAZO R.D., LEVINSO A.I., DVORA H.F., The late phase skin reaction. Paradigm or epiphenomena, Ann. Allergy, 1983, 51, 166-174.
7. DURHAM S.R., KAY A.B., Eosinophils, bronchials hyperactivity and late-phase asthmatic reactions, Clin. Allergy, 1985, 15, 411-417.
8. SEROPIAN A., citat de V. Filip, În: Îndreptar de alergologie, Edit. Medicală, Bucureşti, 1988, 18, 241-263.
9. PETERS S.P., ZAGRIZILI J.G., FISH E., Late phase allergic reaction, Ed. Midleton E., 1998, 27, 342-385.
10. STARK B.J., SULLIVAN T.J., Biphasic and protracted anaphylaxis, J. Allergy Clin. Immunol., 1986, 78, 76.
11. HERMAN DENIS, Urgence allergiques, Rev. Prat., 1996, 46, 981-990.
12. ANDERSON J.A., Allergic reactions to drug and biologic agents, JAMA, 1992, 268, (20), 2845-2857.
13. VAN ARSDEL P.P., Drug hypersensitivity in allergy asthma and immunology from infancy to adulthood, Ed. Bierman C.W. Edit. W.B. Saunders Company, Philadelphia-London-Toronto, Third Edition, 1996, 22, 321-347.
14. DeSWARTE R.D., PATTERSON R., Drug allergic diseases. Diagnosis and management, Ed. Roy Patterson, Edit. Lippincott Raven Publishers, Philadelphia-New York, 1997, 17, 317-412.
15. BIELORY L., GASCON P., LAWLEY T.J. et al, Human serum sickness a prospective analysis of 35 patients treated with equine antithymocytes globulin for bone marrow failure, Medicine, 1998, 67, 40-46.
16. BEKER A., LORRAINE C., Notion sur les allergies, Abeille de France, 1999, 88, 84-95.
17. DONA D., RAUT C., Tratamentul şocului, Edit. Medicală, Bucureşti, 1974, 9, 18-199.
18. FEIGIN R.D., SHEARER W.T., Fever of unknown origin in children, Curr. Prob. Pediatr., 1976, 6(10), 186-196.
19. AUSTEN K.F., Diseases of immediate type hypersensitivity, In: Harrison's Principles of Internal Medicine, 14-th Edition, Ed. Fauci A.S., Braunwald E., Ed. McGraw Hill, New York, St. Louis, 1998, 310, 1860-1866.
20. MORROW J.D., SCHROEDER H.A., PERRY J.R. H.M., Studies on the control of hypertension by hyphex. Toxic reaction and side effects, Circulation, 1953, 8, 829-836.
21. LADD A.T., Procain amide induced lupus erythematosus, New Engl. J. Med., 1962, 267, 1357-1366.

Scanned with OKEN Scanner

22. GILLIAND B.C., Drug-induced autoimmune and hematologic disorders, Immunol. Allergol. Clin. North Am., 1991, 11(3), 525-53.
23. ADAMS L.E., HESS E.V., Drug-related lupus, drug-safety, 1991, 6(6), 431-449.
24. CHALMERS A., THOMPSON D., STEIN H.E. et al, Systemic lupus erythematosus during penicilinamine therapy for rheumatoid arteritis, Ann. Intern. Med., 1982, 97, 659-666.
25. PORTANOVA J.P., ARNDT R.S., TAM M.B. et al, Antihistone antibodies in idiopathic and drug induced lupus recognize distinct intrahistome regions, J. Immunol., 1987, 138, 446-451.
26. CRAFT J.I., RADDING J.A., HARDING M.V. et al, Autoantigene histone epitopes. A comparison between procainamide and hydralazine induced lupus, Arthritis Rheum., 1987, 30, 689-697.
27. KAPLAN A., ZAKHER F., SABIN S., Drug induced lupus erithematosus with in vitro lupus erythematosus cells in pleural fluid, Chest, 1978, 73, 873-876.
28. WOOSLEY R.L., DRAYER D.E., REIDENBERG M.M. et al, Effect of the acetylator phenotype on the rate at which procainamide induces antinuclear antibodies and the lupus syndrome, New Engl. J. Med., 1976 298, 1157-1164.
29. STEC G.P., LERTORA J.L., ATKINSON A.J. et al, Remission of procainamide induced lupus erythematosus with N-acetyl procainamide therapy, Ann. Intern. Med., 1979, 90, 799-811.
30. QUISMORIO P., BYARNASON D.F., KIELY W. et al, Antinuclear antibodies in chronic psychotic patients treated with clorpromazine, Ann. J. Psychiatric, 1975, 132, 1204-1210.
31. ROTHIELD N.F., BIERER W., GARFILD J.W., Isoniazid induction of antinuclear antibodies, Ann. Intern. Med., 1978, 88, 650-655.
32. WALSHEY M., Penicillamide and the S.L.E. syndrome, J. Rheumatol., 1981, 8 (suppl. 7), 155-162.

5.2 Manifestări clinice cutanate

Pielea reprezintă un organ ţintă al reacţiilor adverse la medicamente indiferent de tipul acestora. Indiferent de mecanismul acestor reacţii, alergice sau nealergice, pielea pare să sufere consecinţe importante ale desfăşurării reacţiilor alergice în organism. Simptomele cutanate pot fi singura manifestare a unei reacţii adverse sau pot fi întâlnite alături de alte simptome ale acestor reacţii. Într-un studiu realizat pe 438 de pacienţi spitalizaţi o proporţie de 2% până la 3% au prezentat erupţii cutanate la medicamente comune. Dintre acestea, medicamentul a fost identificat în proporţie de 71% până la 94% din cazuri şi confirmat prin teste de provocare în 64% din cazuri (1).

Modul de reacţie al pielii respectiv simptomele clinice cutanate, deşi extrem de diverse şi nuanţate prezintă o cale comună de reacţie la mai multe tipuri de factori etiologici. Astfel aceleaşi manifestări clinice (eritem, urticarie) pot fi induse de numeroşi factori printre care şi medicamentele. În multe cazuri determinarea etiologiei unui simptom cutanat este foarte dificilă. Examenul histologic, relativ uşor de efectuat la nivelul pielii care evidenţiază o serie de alterări ale structurii cutanate nu poate diferenţia o reacţie alergică indusă de medicamente sau de alţi factori. Rămân pentru diagnostic probele sanguine, limfocitare şi imunoglobulinice ca şi testele cutanate care se efectuează numai în anumite condiţii (Tabelul 16).

În încercarea de a demonstra că o erupţie cutanată este de natură medicamentoasă trebuie ţinut seama de următoarele observaţii:

– reacţiile alergice induse cert de medicamente numai cu manifestări cutanate prin mecanism alergic sunt relativ rare;

– fără să fie o regulă generală, se poate spune că morfologia reacţiilor alergice ca şi simptomele asociate (prurit, eozinofilie) orientează către o etiologie alergică;

Scanned with OKEN Scanner

– în cazul alergiei la medicamente există întotdeauna o primă expunere la medicamente urmată de o perioadă de latenţă de 1-2 săptămâni de la iniţierea terapiei până la apariţia simptomelor clinice cutanate.

-Erupţia nu este în general dependentă de doză în schimb multe reacţii cutanate de tip toxic sunt dependente de doza de medicament administrată;

-erupţia cutanată dispare dacă medicaţia este întreruptă sau reapare dacă se reia terapia;

-cunoştinţele anterioare despre posibilitatea ca medicamentul administrat să fie cunoscut că produce reacţii alergice;

-diferenţierea obligatorie între o reacţie alergică acută şi exacerbarea unor manifestări clinice existente (1, 2).

TABELUL 16

Mecanismele imunologice ale reacţiilor cutanate adverse la medicamente (Beltrani V.S., 1998)

Reacţii cutanate	Reacţii predominant imunologice
Urticarie, angioedem	Degranularea mastocitelor de către diverşi agenţi: imunologici (IgE, C3a, C5a, IgG4) neimunologici Acţiune directă asupra căilor metabolice ale acidului arahidonic Activarea căii alternative a complementului Necunoscută
Macropapulare	Necunoscută posibil prin limfocite T sau complexe imune circulante
Vezicular-buloase	Formarea anticorpilor citotoxici sau limfocite T
Vascularite sau boala serului	Complexe imune circulante
Eczeme	Limfocite T, eliberare de mediatori
Erupţii lichenoide	Probabil limfocite T
Erupţii acneiforme	Toxic-neimunologice
Purpură pigmentară	Limfocite T sau complexe imune
Eritem multiform	Complexe imune circulante
Necroliză toxică epidermică	Probabil limfocite T
Eritem nodos	Probabil complexe imune circulante sau limfocite T
Reacţii fotoalergice	Limfocite T
Erupţii fixe medicamentoase	Complexe imune sau limfocite T
Reacţii eritrodermice	Limfocite T

Mecanismele reacţiilor alergice cutanate au la bază cele patru tipuri de reacţii de hipersensibilitate descrise de Coombs şi Gell. Cele mai multe dintre reacţiile alergice cutanate par a fi cele care au la bază reacţiile de tip I. Aceeaşi reacţie alergică cutanată manifestată prin mai multe tipuri de simptome clinice poate fi produsă prin mai multe tipuri de reacţie de hipersensibilitate. De asemenea, o reacţie alergică cutanată poate avea un mecanism imunologic cert sau un mecanism predominant imunologic. Tabelul 16 prezintă câteva din reacţiile alergice cutanate cu mecanisme de tip imunologic implicate în producerea acestora.

Scanned with OKEN Scanner

Dintre medicamentele care produc frecvent urticarie IgE mediată sunt: penicilina, insulina, protamina, streptokinaza, seruri heterologe, toxina tetanică, cefalosporinele. Medicamentele care dau urticarie non-IgE mediată: substanţele de contrast, opiaceele, aspirina, antiinflamatoarele nesteroidiene, sulfamidele, furosemidul. Alte medicamente cum ar fi rifampicina, vancomicina, hopental, tolazolina, amfetaminele şi alcoolul pot produce degranularea mastocitelor şi bazofilelor prin mecanisme imunologice incerte sau necunoscute (Tabelul 17).

TABELUL 17

Medicamente care induc reacţii cutanate (după Beltrani V.S., 1998)

Medicamente care induc frecvent reacţii ale pielii	Medicamente care induc mai puţin frecvent erupţii
Antibiotice (penicilină şi sulfamide)	Digoxin
Aspirină şi NSAID	Antacid
Anticonvulsivante	Prometazin HCl
Beta-blocante	Acetaminofen
Blocanţi ai canalelor de calciu	Spironolactone
Inhibitori ACE	Nitroglicerină
Antilipidici	Meperidină
Contraceptive orale	Aminofilină
Alopurinol	Propranolol
Diuretice	Prednisolon

Întreruperea medicaţiei care a indus reacţia alergică cutanată duce la dispariţia simptomelor clinice, dar clonele de limfocite B producătoare de IgE specific pot persista foarte mult timp (teoretic indefinit). O reexpunere la medicamentul care a indus reacţia poate reinduce rapid o nouă reacţie. Fiecare nouă reacţie poate fi potenţial mult mai severă ca precedentele crescând posibilitatea de a induce după una sau mai multe readministrări reacţii de tip anafilactic (2).

Mecanismele diverse ale reacţiilor alergice cutanate induse de medicamente ca şi existenţa a numeroşi factori care pot realiza reacţii cutanate fac ca diagnosticul de laborator al acestor reacţii să fie foarte important. Cu toate acestea, testele de diagnostic în cadrul reacţiilor alergice cutanate au o valoare limitată din mai multe considerente:

-examenul biopsic are mai mult o valoare pentru includerea manifestării cutanate într-un anume model de erupţie cutanată (urticarie, vasculită leucocitoclazică) şi de a diferenţia de alte boli dermatologice neinduse de medicamente (psoriazis, limfoame);

-nivelul seric al medicamentelor nu are valoare diagnostică în cazul reacţiilor cutanate alergice induse de medicamente decât în cazul reacţiilor cutanate toxice;

-patch-testul este foarte important în cadrul dermitei de contact, dar necesită o experienţă mare în alegerea antigenelor medicamentoase care se testează şi în evaluarea rezultatelor;

-testul intradermal sau prick ca şi testele radioimunologice şi ELISA sunt indicate numai în reacţiile mediate de IgE necesitând de asemenea experienţă în interpretare;

Scanned with OKEN Scanner

-nivelul triptazei serice are o valoare scăzută deoarece nu poate diferenția o reacție dată de medicamente sau de venin de hymenoptere. În general, valorile triptazei serice sunt asociate cu anafilaxia (acută sau severă) cu sau fără prurit, eritem sau sindrom urticarian. Pentru formele mai puțin acute, valorile triptazei serice pot fi chiar normale;

-testele care utilizează anticorpi specifici dirijați împotriva medicamentelor de tip IgE au fost asociate mai mult cu boala serului indusă de medicamente decât cu reacții de tip I (2);

-testarea cutanată cu medicamente care se comportă ca haptene permite cunoașterea de date despre implicarea anticorpilor de tip IgE specifici pentru medicamente la concentrații nereactive (sau presupus nereactive) la subiecții normali. Testele negative nu exclud posibilitatea unei reacții alergice care să se manifeste semnificativ clinic.

În general, elementele de bază ale leziunilor cutanate : macula, papula, vezicula se întâlnesc singure sau asociate în mai multe tipuri de reacții cutanate. Examenul clinic dermatologic este însă esențial pentru orientarea și interpretarea rezultatelor de laborator. Rămâne esențial istoricul bolii care caută să stabilească legătura între administrarea medicamentului și apariția reacției cutanate.

Diversitatea reacțiilor cutanate induse de medicamente nu împiedică să se observe că unele tipuri de reacții alergice sunt considerate a fi: pruritul, exantemul, urticaria și angioedemul, dermita de contact. Mai puțin frecvente sunt: erupții fixe la medicamente, eritemul multiform (inclusiv sindromul Stevens-Johnson și dermatita exfoliativă generalizată) fotosensibilitate. Foarte rare sunt: erupțiile purpurice, sindromul Leyell, eritemul nodos (3).

Prezentăm cele mai importante manifestări clinice induse de medicamente.

5.2.a Pruritul

Pruritul reprezintă o senzație particulară (încadrată în cadrul fenomenelor dureroase minore) care apare prin excitarea slabă a receptorilor pentru durere de la nivelul pielii fiind legat de funcția senzitivă a pielii. Factorii care induc apariția pruritului, interni sau externi sunt extrem de variați. Medicamentele administrate pe orice cale pot constitui unul dintre acești factori.

Ca reacție alergică la administrarea medicamentelor pruritul pare să fie dat în special de eliberarea histaminei prin intermediul reacției antigen-anticorp. Dar histamina nu este singurul mediator inductor al pruritului. Acesta poate fi indus, dar cu o intensitate mai mică și de alți mediatori: leucotriene, kinine, prostaglandine sau serotonina. În afară de reacția de hipersensibilitate de tip I se pare că în producerea pruritului mai intervin (mai ales în cazul pruritului prelungit) și limfocitele T activate și alte mecanisme. Aceste mecanisme, mai ales cele legate de limfocitele T par să se autoîntrețină și să persiste și după încetarea acțiunii agentului cauzal, respectiv medicamentul. De asemenea, nu poate fi exclusă implicarea factorului psihic în persistența pruritului. Somatizarea unor probleme de ordin psihic reprezintă una din cauzele care pot acționa după încetarea administrării medicamentului.

O serie de medicamente pot elibera histamină și deci produce prurit acționând direct pe membrana mastocitelor și bazofilelor: opiaceele și contraceptivele orale sunt cele mai cunoscute.

Scanned with OKEN Scanner

Pruritul indus de medicamente poate avea o intensitate diferită dar de obicei nu depăşeşte intensitatea medie. În cursul alergiei la medicamente pruritul poate fi întâlnit ca unic simptom (sulfonamide) sau asociat cu alte simptome. Ca orice reacţie alergică indusă de medicamente dacă se opreşte administrarea medicamentului pruritul încetează (uneori mai lent decât ar fi de aşteptat). Apariţia semnelor de grataj poate prelungi existenţa pruritului chiar şi în absenţa administrării medicamentului inductor.

5.2.b Exantemele

Exantemul sau eritemul generalizat apare ca urmare a vasodilatării capilarelor şi arteriolelor din plexurile subpapilare ale dermului. De coloraţie roşie sau roşiatică de diverse nuanţe, eritemele sunt calde la palpare şi dispar la presiune. Dintre tipurile de exanteme cunoscute medicamentele induc apariţia exantemului scarlatiform care se caracterizează prin placarde întinse, difuze, fără zone intercalate de tegument normale. Uneori pe fondul eritematos se observă mici puncte roşii aprinse. Acest tip de eritem este tipic pentru scarlatină şi se întâlneşte foarte frecvent (cu sau de obicei fără punctele roşietice) în cadrul reacţiilor alergice la medicamente. Nu există nici un element clinic legat de acest tip de exantem care să diferenţieze aceste două afecţiuni. Alt tip de exantem întâlnit în cazul reacţiilor alergice la medicamente îl reprezintă exantemul morbiliform care se caracterizează prin prezenţa de elemente punctiforme sau miliare uşor reliefate care în unele cazuri pot conflua. Leziunile sunt întrerupte de zone de tegument normal. În afară de reacţiile la medicamente acest aspect se întâlneşte în rubeolă şi rujeolă. Ambele tipuri de exantem pot fi asociate cu prurit de intensitate variabilă. Medicamentele pot induce diverse tipuri de exanteme sau eriteme pe suprafeţe sau porţiuni mai restrânse, dar aceste două tipuri sunt mai frecvente (4).

În general, exantemele medicamentoase au cele mai multe cazuri mecanisme alergice. Un argument ar fi faptul că apar prima sau a doua săptămână de la instituirea tratamentului, dar uneori pot să apară mult mai târziu. Există şi cazuri de apariţie rapidă la 1-3 zile de la începutul tratamentului. În unele cazuri, dacă nu se întrerupe tratamentul, exantemul se poate transforma în eritrodermie prin cuprinderea întregii suprafeţe a pielii. Evoluţia eritemelor sugerează cu mare probabilitate o reacţie de hipersensibiliate de tip I. Astfel, s-a constatat că în timpul puseului nivelul seric al histaminei este crescut. De asemenea determinarea nivelului seric al citokinelor IL-5, IL-4, IFN-gamma este crescut. Nivelul seric al IL-5 a fost corelat cu prezenţa eozinofiliei sanguine dar nu şi nivelul seric al IL-4. După remisiune, nivelul seric al acestor citokine scade. În cazul eritemelor, apariţia în cursul infecţiilor virale nivelul seric al IL-4 şi IL-5 a fost crescut inclusiv al IFN-gamma (20).

Există numeroase medicamente care pot provoca apariţia exantemelor de diverse tipuri. Penicilina, sulfonamidele, barbituricele, difenilhidantoina realizează frecvent eriteme medicamentoase. Ampicilina şi amoxicilina dau reacţii cutanate de tip exantem în proporţie de 3-5%. Dacă pacientul prezintă concomitent cu tratamentul cu ampicilină, mononucleoză infecţioasă, riscul de a face o reacţie cutanată este în jur de peste 50%. şi alte infecţii cresc riscul de a produce exanteme cutanate la medicaţia uzuală: infecţia HIV, infecţia cu cito-

Scanned with OKEN Scanner

megalovirusuri sau afecțiuni ca leucemie limfatică cronică, sau boli cu hiperuricemie (1, 2).

Tratamentul exantemelor medicamentoase presupune oprirea medicamentului inductor, antihistaminice, corticoizi. Local, corticoizi administrați în paste sau geluri. Evoluția sub tratament este favorabilă dar lungă, putând dura și câteva săptămâni de la oprirea medicației inductoare.

5.2.c Urticaria şi angioedemul

Sindromul urticarian se definește clinic prin apariția unor papule cu diverse dimensiuni sau plăci eritematoase bine delimitate, proeminând la suprafața pielii, mai palide și mai deprimate central cu consistență elastică și suprafață catifelată. Placardele urticariene pot avea orice formă, mai frecvent ovalare sau policiclice și pot apărea oriunde pe suprafața corpului sau pe mucoase. Leziunile urticariene apar în puseu, iar o leziune singulară poate dura de la câteva minute până în jur de 24 de ore. Leziunile noi pot să apară și în alte teritorii ale suprafeței cutanate pe o perioadă de 1-2 săptămâni. Persistența leziunilor individuale peste 24-36 de ore sau o erupție peste două săptămâni trebuie să conducă la reevaluarea diagnosticului. Se poate lua în considerație o vascularită alergică, eritem polimorf, boala serului sau chiar lupus eritematos.

Angioedemul (edemul Quincke) se caracterizează clinic prin apariția unei tumefacții relativ bine delimitate cu consistență elastică având colorație normală a pielii sau ușor roșiatică, localizată de predilecție la nivelul feței, sau a organelor genitale, dar poate fi întâlnit și în alte teritorii cutanate. Localizarea tipică de la nivelul feței poate cuprinde în întregime fața, sau numai o anumită parte a feței: buza superioară, țesutul periorbicular. Gravitatea acestei afecțiuni este dată de progresia spre cavitatea bucală unde poate cuprinde limba, vălul palatin, laringele și țesutul perilaringian, glota. În acest ultim caz se produce disfagie, disfonie, dispnee și asfixie. Rar se poate localiza la nivelul intestinului provocând simptome de tip diareic (5).

Din punctul de vedere histopatologic, în ambele tipuri de afecțiuni, manifestările clinice au la bază un edem masiv al dermului. În cazul urticariei, edemul este situat în dermul superior, iar în edemul Quincke în dermul profund și țesutul subcutan (6).

Edemul apare datorită vasodilatației capilare care, la rândul ei, este consecința acțiunii unor factori diverși, dar urticaria și angioedemul reprezintă prototipul manifestărilor clinice ale reacțiilor de hipersensibilitate de tip I în care principalul agent vasodilatator îl reprezintă histamina.

Așa cum se observă din tabelul 18 medicamentul reprezintă unul dintre factorii care pot produce urticaria și angioedemul prin mecanism mediat IgE. Atât urticaria cât și angioedemul pot fi singurele simptome în cazul unei alergii medicamentoase. Se pot întâlni evoluând împreună sau evoluând în cursul unei reacții anafilactice complicând evoluția acesteia. O reacție urticariană care apare în prima oră de la administrarea penicilinei sugerează posibilitatea unei reacții generalizate sau chiar a anafilaxiei (Tabelul 18).

Dintre medicamentele care produc frecvent reacții urticariene sau angioedem sunt: penicilina (beta-lactamidele, în general), antiinflamatoarele nesteroidiene, inhibitori de enzime de conversie. Mecanismul de producere este de tip alergic (hipersensibilitate de tip I). Există un risc de 1-5% de apariție a urticariei

Scanned with OKEN Scanner

sau a edemului Quincke la administrarea antibioticelor beta-lactamice. Aproximativ 20% dintre pacienţii internaţi au descris apariţia unei reacţii urticariene în decursul vieţii lor dar la 80% dintre aceştia alergia nu a fost confirmată prin teste cutanate (2). Cefalosporinele care au în structura lor nucleul beta-lactamic prezintă un risc asemănător sau mai mic decât penicilina în producerea reacţiilor alergice. Există o reactivitate încrucişată între penicilină şi cefalosporine în sensul că un procent apreciabil (5-15%) din pacienţii alergici la penicilină dezvoltă alergie la cefalosporine (2).

TABELUL 18

Clasificarea urticariilor şi a angioedemelor (Austen K.F., 1998)

Clasificarea urticariilor şi a angioedemelor
1. IgE dependente
a) Sensibilitatea la antigeni specifici (polen, alimente, medicamente, fungi, venin de himenoptere, helminţi)
b) Dermografism (factori fizici: temperatura, radiaţii solare, vibraţii) colinergic
2. Dependent de complement
a) angioedemul ereditar tip I şi tip II
b) angioedemul acut tip I şi tip II
c) vasculite necrozante
d) boala serului
e) reacţii la produşi (preparate) sanguini
3. Neimunologice
a) agenţi care eliberează direct produşi mastocitari: opiacee, antibiotice, curara, β-tubocuralina, substanţe de contrast
b) agenţi cu acţiune probabilă asupra acidului arahidonic: aspirina şi antiinflamatoarele nesteroide, benzoaţi
4. Idiopatic

Alte medicamente care provoacă frecvent angioedem ca şi astm sunt inhibitorii de enzime de conversie şi antiinflamatoarele nesteroidiene. Aspirina şi antiinflamatoarele nesteroidiene au fost considerate ca agenţi cauzali într-o proporţie de 25-55% din pacienţii cu urticarie cronică idiopatică. Nu a existat nici o legătură între sensibilitatea bronşică la aspirină (astmul indus de aspirină) şi urticaria indusă de aspirină (1, 2, 3).

Există numeroase medicamente care pot produce reacţii urticariene, teoretic orice medicament, dar nu neapărat reacţii urticariene de tip alergic. Dintre medicamentele care produc reacţii nealergice urticariene cele mai cunoscute substanţe sunt substanţele iodate de contrast. Din tabloul administrării acestor substanţe aproximativ 4-12% se produc reacţii urticariene. Mecanismul este prin eliberarea de mediatori prin acţiune directă pe membrana mastocitelor şi bazofilelor.

Alte medicamente ce pot produce reacţii urticariene la care nu se poate diferenţia mecanismul alergic de cel nealergic sunt: tiamina, relaxantele musculare (succinilcolina), ciprofloxacina şi vancomicină. Vancomicina poate realiza erupţii generalizate adevărate eritrodermii (dependente de doză) asociate cu prurit senzaţie de arsură, stare de rău. O reacţie asemănătoare poate da şi ciprofloxacina, tot prin eliberare nespecifică de histamină (2).

Scanned with OKEN Scanner

Reacţia urticariană poate apărea oricând în cursul unei terapii. Poate apărea la prima administrare a medicamentului la pacienţii hipersensibilizaţi, sau poate apărea după câteva administrări. Mai rar, poate apărea şi la 1-2 săptămâni de tratament.

Angioedemul poate apărea ca şi urticaria la prima administrare la pacienţii sensibilizaţi rar în prima săptămână de tratament. Mai rar, dar nu imposibil, angioedemul poate apărea şi după o perioadă mai lungă de tratament. S-au citat cazuri de apariţie la 2 ani de la începutul tratamentului.

Tratamentul, atât în cazul urticariei, cât şi al angioedemului presupune oprirea medicaţiei inductoare, antihistaminice (adrenalină, în funcţie de gravitatea simptomelor) corticoizi. Doza de corticoizi se stabileşte în funcţie de gravitatea simptomelor, dar şi a posibilităţii de evoluţie a simptomelor.

5.2.d Vascularite

Vascularitele reprezintă un proces clinico-morfologic caracterizat prin inflamaţia şi distrucţia (necroză) vaselor de sânge. Acest proces poate cuprinde diverse tipuri de vase de sânge din diverse regiuni sau organe care se diferenţiază între ele prin lumen, tip de perete vascular sau localizare. Din această cauză, manifestările clinice ale vasculitelor sunt extrem de diverse fiind în funcţie de tipul de vas afectat, de procesul de distrucţie vasculară.

Histologic, indiferent de tipul de vas afectat (arterial, venos, capilar) se întâlnesc următoarele trei tipuri de leziuni: alterarea endoteliului vascular cu tumefierea şi proliferarea celulelor endoteliale, necroza fibrinoidă a peretelui vascular şi a ţesutului conjunctiv din jur şi infiltrat inflamator al pereţilor vasculari şi a ţesutului din jur (7). Vascularitele pot fi primare, sau pot fi o componentă a altor boli.

Mecanismul principal de producere a vascularitelor îl reprezintă producerea şi depunerea la nivelul vaselor a complexelor imune circulante. Foarte rar însă se poate identifica antigenul care a produs apariţia complexelor imune. Un exemplu este virusul hepatitei B. Depunerea complexelor imune în peretele vascular duce la activarea complementului în special a fracţiunii C5a care este un factor puternic chemotactic pentru neutrofile. La aceste mecanisme clasice se adaugă expunerea moleculelor de clasa a II-a a CMH pe suprafaţa celulelor endoteliale indusă de citokine (IFN gamma în special). Interacţiunea acestora cu limfocitele CD4+ se face într-un mod similar cu interacţiunea cu celulele prezentatoare de antigen. Celulele endoteliale secretă IL-1 care poate activa celulele T care pot iniţia sau propaga in situ un răspuns imun celular. Intervin şi moleculele de adeziune ELAM-1 şi VCAM-1 care cresc aderenţa leucocitelor la peretele endotelial. În unele cazuri, intervin şi anticorpi dirijaţi direct împotriva componentelor vasculare sau anticorpi citotoxici prin mecanisme ADCC. De asemenea, procesul inflamator vascular se poate transforma într-un proces granulomatos.

Există mai multe tipuri de vascularite ce formează mai multe entităţi clinico-morfologice: poliarterita nodoasă, angeita alergică şi granulomatoasă Churg-Strauss, granulomatoza Wegener, arterita Takayasu, arterita temporală, purpura Henoch-Schönlein, vasculită de hipersensibilizare sau boala Kavasaky, tromboangeita obliterantă. Dintre acestea, medicamentele pot induce vasculite de hipersensibilizare, purpura Henoch-Schönlein şi angeita alergică negranulomatoasă Churg-Strauss.

Scanned with OKEN Scanner

Vascularite de hipersensibilizare. Denumirea clasică a acestei afecțiuni este vasculară de hipersensibilizare. Sinonimă cu această denumire este denumirea de vascularita predominent cutanată sau de vasculită (cutanată) leucocitoclazică.

Mecanismul de producere îl constituie formarea de complexe imune și depozitarea lor în peretele vascular. Aceste complexe apar datorită unei reactivități exagerate (aberante) la o serie de antigene, în caz particular la medicamente. Este foarte posibil ca și limfocitele T sau anticorpii citotoxici să prezinte un rol variabil în patogenia acestui tip de vascularite.

O caracteristică importantă histologică a acestui tip de vascularită o reprezintă prezența în jurul vaselor afectate a resturilor nucleare care provin de la neutrofilele ce formează infiltratul perivascular aspect ce a fost denumit leucocitoclazie (8).

Vascularitele leucocitoclazice induse de medicamente sau de alți factori se caracterizează clinic prin erupții polimorfe în care leziunea cea mai caracteristică o constituie o papulă eritematoasă denumită "purpură palpabilă" (leziunea are aspect purpuric dar nu dispare la presiune). Este bine delimitată, ușor infiltrată, consistentă la palpare. În general aspectul clinic al leziunilor cutanate este dat de stratul în care este localizat procesul vascular. În vascularitele leucocitoclazice cel mai frecvent procesul vascular este situat la nivelul venulelor postcapilare dar și la nivelul capilarelor și arteriolelor. Erupția în cadrul vascularitelor leucocitoclazice se dispune de obicei simetric la nivelul extremităților membrelor, mai frecvent cele inferioare. Elementele ce compun erupția prezintă de cele mai multe ori o zonă necrotică centrală. În afară de aceste elemente relativ caracteristice se mai întâlnesc peteșii, papule, pustule, vezicule necrotice sau ulcerații. Leziunile vasculare pot fi numai la nivelul pielii sau se pot asocia și cu leziuni la nivelul organelor interne, frecvent: ficat, rinichi, creier.

Medicamentele care produc frecvent vasculita leucocitoclazică sunt: penicilină, pirazolon și derivați, sulfonamide, tiouracil, interferon.

Frecvent manifestările vasculare apar în cursul sau spre sfârșitul perioadei de terapie. În unele cazuri, apariția vasculitei se face asociat cu prezența anticorpilor de tipul c-ANCA sau p-ANCA mai ales când simptomele apar în cursul sindroamelor lupus-like (9, 10).

Purpura Henoch-Schönlein. Această afecțiune reprezintă tot o vasculară leucocitoclazică respectiv o formă acută de vasculară leucocitoclazică însoțită de simptomatologie generală. Erupția cutanată apare brusc sau succesiv, de obicei pe fețele laterale ale membrelor inferioare, superioare sau la nivelul feselor, mai rar pe trunchi și față. Erupția constă în: macule eritematoase, hemoragie cutanată, leziuni papulo-urticariene, papule infiltrate, mai rar elemente necrotice. Simptomele cutanate se asociază cu manifestări articulare (artralgii recurente, migratoare atât la articulațiile mari cât și la cele mici), manifestări digestive (vomă, algii abdominale), manifestări renale (hematurie și proteinurie tranzitorii). Probele biologice prezintă: VSH crescut, leucocitoză, creșteri IgG în ser.

Evoluția avansează în episoade de câteva săptămâni și poate recidiva (în cel puțin 50% din cazuri) după perioade de timp variabile de luni și ani de zile (1, 9, 10).

Leziunile vasculare sunt realizate de complexe imune circulante apărute la diverse alergene: infecțioase, alimentare și medicamentoase. Nu există nici o diferență între purpura indusă de medicamente și cea indusă de alte tipuri de alergene (ca cele alimentare). Cele mai frecvente medicamente care induc acest

Scanned with OKEN Scanner

tip de purpură par a fi antiinflamatoarele nesteroidiene. Se consideră că purpura Henoch-Schönlein indusă de medicamente este rară (1). În general, diagnosticul vasculitelor este clinic sau histologic iar diagnosticul etiologic este dat în special de anamneză care evidenţiază circumstanţele de apariţie a leziunilor vasculare. Testele de laborator şi, în general, testele cutanate care încearcă să stabilească medicamentul care a indus vasculita au o valoare extrem de limitată (1).

Purpura. Sindroamele purpurice se caracterizează printr-o extravazare a hematiilor din capilarele sanguine. Nu se întâlnesc reacţii inflamatorii sau fenomene de leucocitoclazie. Leziunile purpurice apar prin alterarea pereţilor vasculari, a trombocitelor sau perturbări în procesul de coagulare. Clinic, purpura se caracterizează prin apariţia de mici macule bine delimitate sau peteşii cu o coloraţie roşie-brună. Leziunile nu dispar la presiune fiind uneori însoţite de prurit moderat. Coloraţia papulelor se schimbă în timp devenind brune, apoi gălbui. Sub forma unor mici pete pigmentare pot persista o perioadă îndelungată.

Numeroşi factori pot induce leziuni purpurice acţionând predominent pe unul dintre cele trei segmente prezentate: vascular, trombocite, factori de coagulare. În funcţie de modul de acţiune al acestor factori purpurele pot fi: alergice, infecţioase, toxice, carenţiale sau predominent genetice. Purpura de origine alergică poate fi dată de medicamente, alimente, produşi sau toxine microbiene.

Medicamentele, prin intermediul mecanismelor alergice, pot induce apariţia leziunilor purpurice. În cazul purpurei medicamentoase aceasta poate să constituie singura manifestare sau să fie însoţită de alte manifestări alergice ca: prurit, urticarie, diverse eriteme. Totodată purpura poate să constituie o manifestare în cadrul altor boli induse sau nu de medicamente: vasculită necrozantă, eritem multiform.

Medicamentele acţionând ca alergene pot induce purpura declanşând reacţii de hipersensibilitate. Este posibil să fie implicate toate cele patru tipuri de reacţii dar tipică pentru purpura medicamentoasă este reacţia de hipersensibilitate de tip II. În acest caz, are loc o liză a plachetelor sanguine datorită cuplării medicamentului cu trombocitele formând un complex trombocite-anticorp-medicament care lizează membrana trombocitelor. Afecţiunea a fost denumită purpură trombocitopenică. Acelaşi mecanism se întâlneşte în purpura trombocitopenică idiopatică, dar în această afecţiune nu intervine medicamentul, ci o serie de autoantigene.

Există numeroase medicamente care pot induce apariţia purpurei. Cele mai cunoscute sunt: aspirina, antiinflamatoarele nesteroidiene, rifampicina, izoniazida, sulfonamidele (2). Leziunile purpurice apar iniţial la nivelul pielii şi mucoaselor, dar pot să apară şi hemoragii interne, bruşte, extrem de grave. În cazul leziunilor cutanate, acestea apar la nivelul extremităţilor membrelor pe faţa dorsală a piciorului sau a gambei cu dispunere relativ simetrică. În multe cazuri, sindromul purpuric indus de medicament poate să apară insidios după mai multe zile de tratament (câteva leziuni pe membrele inferioare), ulterior agravându-se. Oprirea medicaţiei inductoare nu are efecte imediate asupra leziunilor purpurice. Deşi nu mai apar leziuni noi, leziunile existente persistă mai multe zile dar cu schimbarea coloraţiei. Există numeroase exemple de purpură medicamentoasă nealergică. În afară de medicamentele anticoagulante sau chiar unele cefalosporine mai multe tipuri de medicamente în supradozaj pot realiza leziuni purpurice. De asemenea, terapia cortizonică prelungită cu doze mari, poate duce la fragilitate vasculară, cu creşterea tendinţei de rupere mai ales la nivelul pielii

Scanned with OKEN Scanner

producând hemoragii. Citostaticele pot realiza sindroame purpurice prin depresie medulară (11).

5.2.e Eritemul polimorf (multiform)

Eritemul polimorf reprezintă un sindrom clinic cutaneo-mucos care constă în apariția de macule, papule eritematoase, vezicule, bule, placarde în diverse stadii de evoluție. Elementul tipic îl constituie evoluția particulară a papulelor, care se deprimă în zona centrală devenind palidă cu tendința de a forma vezicule, fiind înconjurată de un inel violaceu și altul eritematos care proemină la suprafața pielii. Erupțiile se dispun simetric pe fața dorsală a mâinilor și picioarelor, dar se pot întinde și pe alte suprafețe. Debutul afecțiunii se face printr-un prodrom pseudogripal de 1-2 zile caracterizat prin febră moderată, inapetență, senzație de disconfort după care apare erupția. S-au descris două tipuri de erupție: o formă eritemato-papuloasă și o formă eritemato-veziculo-buloasă. Bulele sunt flasce, păstrând în jur un halou eritematos. Atingerea mucoaselor, mai frecventă în forma veziculo-buloasă, cuprinde în special mucoasa bucală și poate fi urmată de eroziuni sau mai rar necroze.

Elementele eruptive evoluează cu o evoluție ciclică și se remit după 10-12 zile în timp ce altele noi apar. În general evoluția este de câteva săptămâni, putându-se prelungi în forma buloasă. De cele mai multe ori, este însă greu de a diferenția cele două forme existând leziuni de mai multe tipuri dar cu predominența uneia dintre ele. Această formă de eritem polimorf a fost denumită eritem polimorf primar datorită evoluției, deși spectaculoase, totuși benigne.

O formă mult mai severă de eritem polimorf cu leziuni masive, cu alterarea stării generale prin implicarea organelor interne și cu prognostic rezervat a fost denumită eritem polimorf major sau sindrom Stevens-Johnson. Din totalul formelor de eritem polimorf aproximativ 80% din cazuri reprezintă forma minoră și 20% forma majoră (3). După unele aprecieri, necroliza epidermică toxică (TEN-*toxic epidermic necrolysis*) ar reprezenta forma supraacută cea mai gravă a acestor două procese. Alte puncte de vedere consideră TEN o entitate clinică separată.

5.2.f Sindromul Stevens-Johnson

Acest sindrom se caracterizează clinic prin: alterarea masivă a stării generale și apariția unor erupții generalizate cu leziuni buloase extensive, eroziuni care se acoperă parțial sau total cu cruste hematice. O parte din leziuni rămân parțial acoperite, cu caracter eroziv hemoragic.

Debutul este brusc cu sindrom febril, alterarea marcată a stării generale, cefalee, artralgii, frisoane. Leziunile se dispun în special la nivelul mucoaselor cel mai frecvent la nivelul mucoasei conjunctivale, realizând conjunctivite bilaterale catarale sau purulente. Corneea în unele cazuri poate să prezinte ulcerații sau keratite. Mucoasa orofaringiană este de asemenea frecvent atinsă perturbând grav alimentația. Mucoasa și semimucoasa buzelor apar denudate și dezvoltă cruste serosanguinolente.

Epiteliul esofagian sau traheal poate, de asemenea, să fie implicat. Poate să fie implicat și epiteliul vezicii urinare cu producere de hematurie. S-au semnalat cazuri cu pneumonie interstițială, modificări cardiovasculare, insuficiență renală.

Scanned with OKEN Scanner

Evoluția este de 4-6 săptămâni. După o săptămână de tratament cu corticoizi, antiinflamatoare (când s-au stabilit circumstanțele etiologice antiinfecțioase) starea generală începe să se amelioreze și leziunile încep să se epitelizeze. Se apreciază că mortalitatea este în jur de 10% la pacienții cu leziuni cutanate extensive și leziuni interne (pulmonare, renale, hepatice). Cauza morții o constituie în cele mai multe cazuri complicațiile infecțioase (3).

Mecanismul de producere a eritemului polimorf este necunoscut. S-au acumulat o serie de argumente pentru existența unui mecanism imun. Astfel prezența de depozite constitutive de C3, IgM și fibrină în vasele în derm, infiltrat format din polimorfonucleare, limfocite care înconjură vasele de sânge. Prezența limfocitelor CD8+ citotoxice activate pare să indice un răspuns celular citotoxic dirijat împotriva celulelor epidermice (12, 13). Se consideră că sistemul imun recunoaște ca străin complexul medicament-celulă și rejectează/distruge acest complex. Astfel, sindromul Stevens-Johnson poate fi considerat ca o reacție grefă contra gazdă, care are loc la nivelul pielii, mucoaselor și viscerelor (15).

Printre factorii etiologici care ar putea induce apariția eritemului polimorf sunt: factori infecțioși (herpes, mycoplasma) și medicamentele. În caz de infecții cu herpes virus, implicarea mucoaselor este limitată în schimb cu Mycoplasma evoluția este fulminantă (1).

Există însă cazuri de eritem polimorf idiopatic (13). Se apreciază că din totalul cazurilor de eritem polimorf în jur de 10-20% ar fi declanșat de medicamente (14).

Privind numai forma majoră a eritemului polimorf (sindromul Stevens-Johnson) aproximativ 50% din cazuri sunt asociate cu administrarea de medicamente (2).

Medicamentele sau metaboliții lor ar putea induce eritemul polimorf prin mai multe mecanisme imune: activarea limfocitelor CD8+, formarea de complexe imune. O dovadă în acest sens ar fi faptul că readministrarea medicamentului care a produs acest sindrom reproduce sindromul.

Medicamentele care induc frecvent eritemul polimorf forma minoră sunt: sulfonamidele, trimetroprim-sulfametoxazol, anticonvulsivante, antiinflamatoare nesteroide. Mai rar pot produce tetraciclina, codeina, izoniazida, rifampicină, furosemid, cimetidină și chiar glucocorticoizi. În afară de medicamentele menționate, sindromul Stevens-Johnson mai poate fi produs de: carbamazepină, barbiturice, piroxicam, allopurinol, aminopenicilină. Ocazional poate fi produs de cefalosporine, fluorochinone, vancomicină. Simptomele clinice apar după 1-2 săptămâni de tratament (15). Oprirea medicației inductoare nu produce imediat ameliorări evidente, evoluția clinică fiind dependentă de severitatea leziunilor care pot evolua independent de factorul inductor.

Sindromul Stevens-Johnson trebuie tratat imediat, constituind o urgență. O evaluare completă este însă absolut necesară în continuarea tratamentului după administrarea terapiei de urgență (corticoizi și terapie de susținere a funcțiilor vitale dacă este cazul).

Principiile de evaluare sunt:

- oprirea medicației incriminate;
- stabilirea severității bolii;
- extinderea și severitatea dermatitei; prezența veziculelor și a bulelor;
- extinderea și severitatea leziunilor mucoaselor;
- consult oftalmologic;

Scanned with OKEN Scanner

- prezența ulcerațiilor la nivelul mucoaselor;
- stabilirea afectării pulmonare, renale, hepatice;
- administrarea corticoterapiei în doze mari:
- cazuri moderate. Se administrează inițial, la prezentare, o doză de 60-80 mg prednison (sau alt echivalent injectabil) și se menține această doză următoarele 2-3 zile;
- cazuri severe. Se administrează inițial, la prezentare, o doză de 60-80 mg prednisolon, sau mai mare, urmat de administrarea aceleiași doze la un interval de 6 ore timp de 2-3 zile;
- dacă leziunile seamănă cu leziunile herpetice sau nu s-au putut stabili medicamentele inductoare se adminstrează aciclovir;
- trebuie urmărit efectul dozei de corticoizi aleasă prin progresia sau regresia leziunilor în 24 sau 48 de ore. După trei-patru zile de corticoterapie trebuie făcută o evaluare a efectelor obținute, urmând o creștere a dozei dacă este cazul;
- cortizonul trebuie redus lent;
- după rezoluția completă a leziunilor mucoase și vasculare se începe reducerea prudentă a dozei de cortizon (15).

Există puncte de vedere care consideră că administrarea corticoterapiei nu este necesară în sindromul Stevens-Johnson. În prezent se consideră că medicația cu corticoizi este necesară. În lipsa ei, evoluția sindromului poate să ducă la necroză toxico-epidermică cu deces (15). Aplicarea dozelor mari de cortizon este însă discutabilă în necrozarea epidermică toxică (TEN).

În general, se consideră că lista medicamentelor care pot induce eritemul polimorf atât în forma minoră cât și în cea majoră este mult mai mare, multe medicamente fiind citate odată sau numai de câteva ori că ar fi indus acest sindrom.

5.2.g Necroza toxică epidermică (Sindrom Lyell)

Este considerată forma cea mai severă a eritemului polimorf. Clinic, boala începe prin semne generale cu alterarea accentuată a stării generale, sindrom febril, vărsături, inapetență, eritem al feței. După 24 de ore, apar simptomele clinice cutanate specifice bolii: bule mari flasce sau sub tensiune care se extind rapid, confluează, se generalizează (ajung să cuprindă toate suprafețele corpului) se sparg și se rup, realizând pe mari suprafețe zone cu diverse grade de denudare. Acestea apar echivalente cu leziunile din arsurile de gradul III (dermatită combustiformă). Are loc afectarea mucoaselor (bucală, faringiană, nasofaringiană, ca și genitală). Sunt afectate organele interne și în special rinichiul (hematurie, insuficiență renală). Presiunea pe epiderm produce uneori decolare (semnul Nicolsky pozitiv). În 30% din cazuri, apar complicații oculare, conjunctivite, opacitate corneană, distrucția canalului lacrimal, cecitate. În sprijinul implicării imune în sindromul Stevens-Johnson și necroza toxică epidermică este rezultatul testelor prin intermediul patch testului a medicamentelor suspectate. Astfel, testul a fost pozitiv în 2 din 22 de cazuri TEN și sindrom Stevens-Johnson și 7 pacienți dintr-un total de 14 cazuri cu exantem pustulos acut generalizat (21, 22). S-au mai constatat onicodistrofie, stenoze esofagiene, suprainfecții cutanate. Evoluția este rapidă, în pusee succesive, în 2-3 zile putând să se ajungă la decolare completă a tegumentului. În 10% din cazuri, suprafața corporală este total afectată în primele 24 de ore (11). Datorită decolării are loc o

Scanned with OKEN Scanner

pierdere masivă de lichide, electroliţi, proteine care pun în pericol viaţa bolnavului. Sindromul evoluează permanent cu o stare generală alterată dată în principal de sindromul febril şi alterarea funcţiilor organelor interne. Apar stări confuzionale, agitaţie, anxietate. Mortalitatea este de 15-25% . Există forme în care decesul survine în primele 2-3 zile de la instalarea simptomelor clinice. Prognosticul trebuie să ţină seama de vârsta pacienţilor (de obicei apare la vârstnici) extinderea leziunilor cutanate şi mucoase, neutropenia, posibilitatea de corecţie a electroliţilor sanguini, funcţia renală ca şi numărul medicamentelor inductoare (16). Unul din trei pacienţi supravieţuieşte peste vârsta de 65 de ani, în timp ce supravieţuirea la tineri este de 80% (1).

Mecanismul TEN este necunoscut. S-a constatat o proporţie crescută de erupţii buloase grave la medicamente la indivizii unde este prezent antigenul HLA-B12. La nivelul epidermului sau dermului nu se observă depuneri de imunoglobuline (fluorescenţa directă este negativă). Histologic se observă numai o decolare dermo-epidermală, fie la nivelul stratului bazal, fie malpighian. La nivelul joncţiunii dermo-epidermice s-a constatat prezenţa unui infiltrat limfocitar (CD4+, CD8+) ceea ce ar putea sugera implicarea acestuia în procesul de decolare epidermică (11). Alte studii insistă asupra metabolismului anormal al medicamentelor şi o apoptoză a keratinocitelor cu inducere sau participare imună. Mucoasa genitală, nazală şi bucală sunt de asemenea atinse.

S-au propus şi o serie de criterii pentru diagnosticarea TEN. Acestea sunt:

- prezenţa de bule sau eroziuni pe o suprafaţă de peste 20% din suprafaţa corporală sau acoperă cel puţin 3 zone anatomice diferite. Implicarea mucoaselor este prezentă;
- leziunile se dezvoltă pe o bază eritematoasă şi se găsesc pe suprafeţe cutanate neexpuse la soare. În intervalul de 48 de ore de la debutul rash-ului pielea ar trebui să fie friabilă;
- spre deosebire de eritrodermia descuamativă, în TEN pielea se desprinde în fâşii mari de peste 3-4 cm;
- febra este prezentă şi trebuie exclusă o infecţie stafilococică. În acest sindrom, stafilococul auriu poate fi găsit pe piele şi nazo-faringian şi hemocultura este pozitivă. Biopsia cutanată arată de obicei un clivaj intraepidermic, în timp ce în TEN clivajul apare la nivelul celulelor bazale realizând denudări profunde;
- biopsia cutanată realizată intr-un interval de până la 48 de ore de la debutul rash-ului arată o necroză a membranei bazale (17).

Principalii factori care induc TEN sunt medicamentele şi infecţia stafilococică (în special la copii). În cazul factorilor infecţioşi se pare că mecanismul de producere este datorat toxicităţii.

Medicamentele care induc TEN sunt: sulfonamide, anticonvulsivante, antiinflamatorii nespecifice, alopurinol, antibiotice (penicilină, cloramfenicol), barbiturice (16). După alte date, cele mai frecvente medicamente care induc TEN sunt alopuriolul (6-20% din totalul cazurilor), barbituricele (6%), carbamazepina (5%), phenitoinul (18%), antiinflamatoare nespecifice (în special oxifenbutazona-18%) piroxicam, izoxicam şi fenilbutazona fiecare câte 8% şi sulfonamidele 20-28% (17).

Instituirea tratamentului presupune diferenţierea între TEN indusă de medicamente şi cea indusă de infecţia stafilococică. Terapia trebuie să suplinească pierderile de lichide (şi electroliţi), să prevină infecţiile, să compenseze dacă este cazul funcţia renală, să asigure un aport suficient de calorii şi sub-

Scanned with OKEN Scanner

stanțe nutritive. Este indicat ca pacienții să fie tratați într-un serviciu de terapie intensivă. Există numeroase puncte de vedere care consideră că steroizii nu au nici un efect în această boală și din acest motiv nu s-ar administra. În unele cazuri pot masca o septicemie (2). Totuși, de rutină, fără o explicație sau justificare precisă în unele cazuri se administrează corticosteroizi în doze mari. Administrarea corticoterapiei în cazul TEN indus de infecția stafilococică (concomitent cu antibioticele) trebuie apreciată de la caz la caz, în funcție de raportul risc/beneficiu.

5.2.h Eritrodermia (Dermatita exfoliativă)

Așa cum arată și denumirea este o dermatoză de tip eritemato-descuamativ, leziunile cuprinzând cea mai mare parte dacă nu toată suprafața pielii cu tendința de a dura una sau mai multe săptămâni. Se însoțește în cele mai multe cazuri de sindrom febril, alterarea stării generale, tahicardie, limfadenopatie, hipotensiune, pierderi de lichide (18).

Eritrodermia poate să fie o complicație (mod de evoluție) al unei afecțiuni dermatologice ca: psoriazis, eczemă, lichen plan, limfom malign sau poate să evolueze ca afecțiune distinctă în care manifestările cutanate sunt predominente cum este cazul eritrodermiei induse de medicamente. În acest caz, debutul se realizează prin apariția unui prurit generalizat, moderat sau foarte intens urmat rapid de apariția unui eritem care se generalizează și devine edematos și veziculos. Perioada de stare care se instalează la câteva zile de la debut, se caracterizează prin eritem și edem generalizat (dar difuz) apariția veziculelor în zona plicilor dar și în alte zone, apare zemuirea. După 10-14 zile când veziculația și zemuirea s-au mai redus, apare descuamația care este abundentă în scuame mari la debut sau mai mici în fazele cronice. Pot apărea distrucții unghiale, cu sau fără căderea unghiilor, alopecie sau infecții secundare cutanate sau pot apărea disfuncții renale (glomerulonefrită).

Apariția eritrodermiei medicamentoase se poate face inițial prin apariția unui eritem aparent benign după care apare eritrodermia sau brusc cu eritem și edem pe mari suprafețe ale corpului care au tendința să se generalizeze și să formeze vezicule și zemuire. Eritrodermia poate evolua mai multe săptămâni dacă medicația inductoare nu se oprește punând în pericol viața bolnavului.

Până în prezent nu s-a identificat nici un mecanism imunologic. Evoluția sub tratament este favorabilă dacă s-a identificat agentul cauzal, corticoizii fiind medicația principală. Mortalitatea se întâlnește la pacienții în vârstă, care prezintă și alte afecțiuni, când se prelungește sau se suprainfectează sau când apar și simptome din TEN.

Medicamentele care pot induce eritrodermia sunt extrem de diverse. Practic, se citează apariția eritrodermiilor după administrarea unor medicamente cu structură chimică diferită. Cele mai frecvente par a fi: sulfonamide, antimalarice, penicilină, barbiturice, carbamazepină, alopurinol, sărurile de aur (3). Un studiu în acest sens realizat pe 80 de pacienți cu eritrodermie medicamentoasă evidențiază că izoniazida a indus eritrodermia în 20% din cazuri, thiocetazonul în 15%, aplicarea de gudroane în 15%, streptomicina și fenilbutazona în 5% din cazuri, restul fiind alte medicamente. Chiar și preparatele homeopatice au produs eritrodermie (1).

Scanned with OKEN Scanner

5.2.i Eritemul fix medicamentos

Reprezintă o leziune solitară constând dintr-un placard (maculă) ovalar sau rotund eritematoasă, pruriginoasă, bine delimitată cu dimensiuni de până la 10-15 cm diametru mare care poate să apară oriunde la suprafaţa pielii, dar şi pe mucoase. Acest placard se poate edemaţia, pot să apară pe suprafaţa sa bule cu componentă hemoragică. De obicei, apare pe suprafeţele membrelor, feselor şi mai puţin pe trunchi. După faza primară rămân leziuni reziduale pe locul fostului placard de tipul unei pete hiperpigmentate (cel mai frecvent o coloraţie brungălbuie sau violacee). În general, prima fază durează 2-3 săptămâni de la administrarea medicamentului, trece printr-o fază tranzitorie de descuamaţie şi apoi faza de pigmentaţie reziduală. Sunt cazuri în care pot să apară mai multe leziuni cu evoluţie sincronă. Ceea ce este tipic acestei afecţiuni este faptul că readministrarea medicamentului care a produs iniţial leziunea duce la apariţia leziunii în linii mari cu aceleaşi caractere (nu mai gravă) pe exact acelaşi loc (24). Mecanismul este necunoscut, dar există numeroase dovezi care sugerează un mecanism imun. S-a sugerat că ar fi argumente pentru existenţa anticorpilor citotoxici care ar produce distrugerea keratinocitelor (19). De ce aceşti anticorpi ar acţiona în acelaşi loc la administrarea aceluiaşi antigen nu se cunoaşte. Cele mai frecvente medicamente care produc eritem fix sunt: barbituricele, antiinflamatoarele nesteroidiene (frecvent algocalminul), sulfonamine, tetraciclină (3).

Încercarea de a reproduce eritemul fix medicamentos prin aplicarea în topice a medicamentului inductor la pacienţii care au prezentat această afecţiune a dus la următoarele rezultate: dintr-un lot de 30 de pacienţi cu eritem fix medicamentos, 16 au prezentat reacţie pozitivă la salicilaţi, 3 pacienţi la carbamazepină. Medicamentul a fost aplicat pe leziunile inactive, vechi de eritem fix medicamentos (23).

Terapia generală şi locală cu corticoizi reduce severitatea manifestărilor dar nu modifică evoluţia afecţiunii. Hiperpigmentaţia reziduală este dificil de tratat atât corticoizii locali cât şi diversele soluţii decolorante au rezultate submediocre.

5.2.j Eritemul nodos

Afecţiunea se caracterizează prin apariţia unor noduli (de fapt infiltrate nodulare) cu localizare dermo-hipodermică, simetric, la nivelul membrelor inferioare, în special la gambe. Nodulii sunt duri, dureroşi, calzi, cu coloraţie roşie-violacee şi nu au tendinţa la ulcerare sau supurare. Au o mărime variabilă între 1 şi 5 cm. Apariţia nodulilor se însoţeşte sau este precedată cu 1-2 zile de un sindrom febril, astenie fizică, cefalee, angină. Evoluţia nodulilor durează 1-2 săptămâni, după care se resorb spontan lăsând o pată brună care dispare în câteva săptămâni.

Leziunile prezentate însoţesc (sau sunt asociate) în multe cazuri cu infecţia streptococică, tuberculoza, lepra, micozele profunde, boala ghearelor de pisică, sarcoidoza, colita ulcerativă.

Mecanismul prin care se produc aceste leziuni este imunologic deşi nu există o unanimitate de puncte de vedere. S-a constatat că există o simultaneitate între apariţia simptomelor şi administrarea unor medicamente. Dar această simultaneitate poate să fie după unele opinii o coincidenţă sau după alte opinii

Scanned with OKEN Scanner

cauzativă. Este însă aproape cert că apariţia eritemului nodos în boli cu evoluţie cronică în care imunitatea de tip celular este afectată sau perturbată traduce existenţa unei reacţii imune. Sensibilizarea pe care o realizează infecţiile bacteriene ar putea fi realizată şi de medicamente mai ales în condiţiile unei stimulări imunologice permanente realizate de infecţii. Medicamentele care produc frecvent eritem nodos sunt: sulfonamide, substanţe bromate, contraceptive orale. Sunt suspectate că ar induce eritem nodos: penicilina, tetraciclina, salicilaţii (3). Tetraciclina pare să realizeze cel mai frecvent leziuni genitale. Tratamentul se face în contextul bolii de bază. În cazul în care este posibil, se administrează corticoizi în doze moderate, şi evident oprirea medicamentului inductor. În anumite cazuri, nu se poate stabili nici medicamentul inductor şi nici circumstanţele etiologice de apariţie.

5.2.k Eritemul anular centrifug

Este o afecţiune cu o etiologie incertă în care rolul sau modul de reacţie al sistemului imun nu este bine stabilit. Se caracterizează clinic prin apariţia unuia sau mai multor placarde eritematoedematoase de câţiva centimetri. Placardele sunt deprimate central şi cu marginile eritematoase cu tendinţă de extindere. Uneori, placardele confluează formând leziuni policiclice. Un placard durează 1-3 săptămâni, dar pe măsură ce se resorb apar alte placarde, evoluţia unui puseu fiind ciclică de câteva luni. Apariţia placardelor nu se însoţeşte de simptomatologie generală. Mai multe observaţii au legat apariţia placardelor în afară de alţi factori de administrarea de medicamente. Principalele medicamente incriminate sunt: hidroxiclorochina, estrogeni, cimetidină, spironolactonă, penicilină, salicilaţi, fenotiazină (11).

5.2.l Afecţiuni buloase induse de medicamente

Medicamentele par să fie în unele cazuri unul din factorii inductori ai câtorva afecţiuni buloase cum ar fi pemfigusul vulgar, pemfigoidul bulos, dermatita IgA liniară. Aceste afecţiuni pot apărea şi în absenţa administrării medicamentelor, dar în unele cazuri s-a stabilit o legătură cauzală certă între apariţia acestor afecţiuni şi administrarea de medicamente.

Pemfigusul vulgar este o afecţiune buloasă caracterizată prin apariţia de bule mari de la 1 la 10 cm, sub tensiune, şi ulterior flasce cu lichid clar, care apar în pielea sănătoasă. Prin spargerea bulelor apar zone mari denudate, care pot conflua realizând placarde denudate de mărimi apreciabile. Erupţia se însoţeşte de alterarea stării generale, algii locale şi pierdere de lichide şi electroliţi. Mucoasele sunt frecvent atinse. Pemfigusul vulgar este o boală autoimună în care datorită unei cauze necunoscute apar autoanticorpi dirijaţi împotriva moleculelor de adeziune intercelulare ale epidermului, respectiv desmogleina 3. Distrugerea acestor molecule fără distrugerea stratului bazal duce la apariţia bulei intraepidermice, leziune caracteristică pemfigusului vulgar. Evoluţia fără corticoterapie duce la deces în cele mai multe cazuri. Chiar şi utilizând corticoterapia prognosticul rămâne rezervat. O serie de medicamente au fost considerate ca inductoare ale apariţiei pemfigusului vulgar: penicilină, ampicilină, rifampicină, fenobarbital. Aceste medicamente induc apariţia pemfigusului vulgar

Scanned with OKEN Scanner

aproape identic cu pemfigusul neindus de medicamente, dar care nu regresează la oprirea tratamentului (24). Alte medicamente ca: captoprilul, piroxicamul, D-penicilamina induc un pemfigus cu leziuni mai mult eritematoase (apropiat de pemfigoid) care regresează după retragerea tratamentului.

S-a demonstrat că între pemfigusul vulgar spontan şi pemfigoidul indus de medicamente nu este nici o diferenţă din punct de vedere histologic (25). Din punct de vedere imunologic urmărirea în ser a anticorpilor dirijaţi împotriva antigenului de pemfigus vulgar (desmogleina 3) şi desmogleinei 1 (molecule de adeziune care leagă keratinocitele între ele în condiţii normale) a evidenţiat că mecanismul de producere a pemfigusului vulgar spontan este identic cu mecanismul de producere a pemfigusului indus de medicamente. Anticorpii anti antigen de pemfigus, antidesmogleină 3 şi antidesmogleină 1 s-au pus în evidenţă atât în pemfigusul vulgar spontan cât şi în pemfigusul indus de medicamente. Această concluzie este valabilă în mare şi în cazul pemfigusului foliaceu unde nivelul anticorpilor antidesmogleină 3 a fost însă mult mai scăzut (25).

Pemfigoidul bulos se întâlneşte în special la vârstnici şi se caracterizează prin bule flasce mari situate sau nu pe plăci eritematoase infiltrate. Mucoasele sunt afectate dar mai puţin frecvent decât în pemfigusul vulgar. Leziunile sunt însoţite de prurit moderat. Starea generală este bună, leziunile neavând tendinţa de a forma placarde denudate de mari dimensiuni. Histologic bula este de tip dermo-epidermic cu membrana bazală alterată. Imunohistologic se observă la fluorescenţă directă depozite liniare de imunoglobuline la nivelul membranei bazale anticorpi antidesmogleină sunt absenţi însă s-au evidenţiat anticorpi anti membrană bazală. Evoluţia este benignă cu răspuns bun la tratament (corticoizi în doze mici sau mai rar citostatice). O serie de medicamente induc sau precipită apariţia pemfigoidului bulos mai ales când sunt administrate concomitent. Printre cele mai importante sunt: penicilamina, captoprilul, furosemidul, ampicilina. Leziunile apar după săptămâni şi luni de tratament în cele mai multe cazuri cu debut prin prurit generalizat şi apoi cu leziuni buloase. Uneori aspectul clinic al pemfigoidului este mai puţin tipic şi numai examenul imunohistochimic l-a putut diferenţia de eritemul polimorf (26).

Dermatita IgA lineară. Este o afecţiune foarte asemănătoare cu dermatita herpetiformă (Duhring-Brocq) după unele opinii fiind o varietate a acestei afecţiuni. Se caracterizează prin prezenţa unor leziuni polimorfe constând în bule de dimensiuni diferite apărute în pielea sănătoasă sau pe plăci eritematoase care pe unele suprafeţe se pot grupa herpetiform. Histologic, bulele sunt subepidermale. Evoluţia este benignă. Diagnosticul este stabilit prin imunofluorescenţă directă unde se observă depozite liniare de IgA dispuse la joncţiunea dermo-epidermică. Se deosebeşte astfel de dermatita herpetiformă unde depozitele de IgA şi C3 sunt situate în vârful papilelor dermice. O serie de medicamente sunt asociate sau pot induce apariţia dermatitei IgA liniare: vancomicină, captopril, litiu, diclofenac, rifampicină, fenitoină, somatostatină, amiodaronă, topice care conţin substanţe iodate şi un caz de penicilină (27, 28).

În acest ultim caz, leziunile au apărut după 13 zile de tratament cu penicilină şi au regresat la întreruperea tratamentului (2). Erupţia apare după perioade lungi de tratament şi pare să fie legată de o serie de modificări imunologice concomitente cu administrarea medicamentului. În puţine cazuri s-a obţinut reapariţia simptomelor după readministrarea medicamentului. Cu toate acestea, există o implicare sigură a sistemului imun deoarece dermatita IgA lineară a

Scanned with OKEN Scanner

apărut şi după administrarea de IL-2 şi a IFN-gamma. Ambele citokine au fost administrate în doze mari o lungă perioadă de timp în cursul terapiei antitumorale (29).

5.2.m Erupţii cutanate

Termenul de erupţie cutanată desemnează apariţia unor leziuni la nivelul pielii. Dacă aceste leziuni sunt de acelaşi tip morfologic (numai papule sau numai bule) erupţia este considerată monomorfă, iar dacă leziunile sunt de tipuri diferite este considerată polimorfă.

Medicamentele pot induce ambele tipuri de erupţie. În foarte multe cazuri, medicamentele induc erupţii care sunt constituite din leziuni asemănătoare cu leziunile întâlnite în afecţiuni dermatologice bine individualizate. Astfel medicamentele pot induce erupţii eczematiforme, psoriaziforme, pitiriaziforme, acneiforme, lichenoide, buloase, erupţii pseudolimfomatoase care mimează erupţiile din afecţiunile respective (eczeme, psoriazis etc.).

Erupţiile eczematiforme se caracterizează prin apariţia unor placarde eritematoscuamoase zemuinde cu mărime şi localizare variabilă, placarde asemănătoare cu leziunile tipice in eczemă. Au o evoluţie subacută apărând după un interval de 1-2 săptămâni de la începutul administrării medicaţiei inductoare şi se remit lent după oprirea medicaţiei. Mecanismul este de cele mai multe ori alergic în care este implicată imunitatea de tip celular (hipersensibilitate de tip IV). Readministrarea medicamentului duce de cele mai multe ori la reapariţia sau exacerbarea simptomelor. Tratamentul necesită corticoterapie locală (administrată în paste, geluri sau pomezi după caz) sau generală, eventual antihistaminice.

Erupţiile psoriaziforme sunt formate în placarde eritemato-scuamoase predominante pe torace, placarde care au o dimensiune variabilă de câţiva centimetri dar care pot conflua.

Erupţiile lichenoide apar datorită unor medicamente ca: antimalarice, furosemid, săruri de aur, captopril, metildopa, beta-blocante. Leziunile din acest tip de erupţie sunt în unele cazuri asemănătoare cu papula tipică de lichen plan (papulă dură, poliedrică, violacee transparentă) ca urmare poate să apară cu aspect eczematos cu crustă discretă. Pot să respecte dispoziţia erupţiei in lichen (flancuri şi faţa internă a treimii distale a antebraţelor) sau să fie localizată în alte zone. Dar, ca şi în lichen, leziunile sunt însoţite de prurit moderat sau intens, rezoluţia se face cu hiperpigmentare reziduală şi există similitudini histologice. Mecanismul poate să fie sau să nu fie imunologic. Readministrarea medicamentului duce la reapariţia erupţiei, dar oprirea medicamentului nu duce întotdeauna la remiterea spontană a erupţiei. Examenul histologic efectuat chiar din leziuni bucale de lichen idiopatic nu a fost deosebit de erupţiile bucale lichenoide induse de medicamente (32). Tratamentul acestor erupţii cutanate lichenoide este uneori destul de dificil, necesitând în afară de corticoterapia locală corticoterapie generală, chiar şi retinoizi sau fotochimioterapie (PUVA).

Erupţii acneiforme. Apar ca urmare a hiperplaziei canalului pilosebaceu. Foliculul pilosebaceu este foarte sensibil la hormonii androgeni, ACTH, contraceptive orale, corticoizi, în doze mari pe perioade îndelungate. Alte medicamente care pot contribui la inflamarea canalului pilosebaceu sunt litiu, halogeni, tuber-

Scanned with OKEN Scanner

culostatice, anticonvulsivante. În cazul acneei medicamentoase nu apar comedoane, mecanismul fiind în special folicular. Mecanismul imun pare mai mult legat de mecanismul inflamator. Din aceste motive, aspectul clinic constă în papule predominent foliculare roşiatice care apar nu numai în zonele clasice ci şi în zone mai largi chiar ectopice sau apar şi la vârste înaintate. Erupţia are un evident caracter monomorf. Măsurile terapeutice presupun oprirea tratamentului inductor, iar atunci când nu este posibil se aplică benzoil peroxid în topice sau mai nou topice cu eritromicină.

Erupţii buloase. Sunt erupţiile care apar cu o frecvenţă mai redusă dar sunt importante pentru potenţialul lor evolutiv. Astfel, acest tip de erupţii pot să constituie sau să evolueze către o afecţiune dermatologică buloasă clasică: pemfigus vulgar dar şi pemfigus foliaceu sau eritematos, pemfigoid bulos sau chiar epidermoliză buloasă aşa cum s-a semnalat în cazul penicilaminei (30). Uneori simptomatologia clinică nu este relevantă, diagnosticul stabilindu-se pe baza rezultatelor la examenul histologic şi prin imunofluorescenţă. De asemenea, o erupţie buloasă poate să fie debutul sau să evolueze spre necroliză toxică epidermică. În cazuri mai rare, evoluţia spre TEN nu poate fi stopată numai prin întreruperea medicaţiei inductoare. Tot o evoluţie spre afecţiuni de tip pemfigus sau chiar spre TEN o pot avea şi exantemele buloase. Un exemplu îl constituie exantemul bulos produs de sulfonamide. Un studiu în acest sens a relevat că la un pacient de 70 de ani care a prezentat un exantem bulos sever la cotrimazol, limfocitele de la nivelul infiltratului dermal erau atât CD4+, cât şi CD8+. Izolate în culturi, aceste limfocite au reacţionat numai la sulfometoxazol şi nu la trimetoprim. Răspunsul limfocitelor T la sulfometoxazol a fost exacerbat în prezenţa citocromului P-450 din ficat murin. Deci reacţia era dată de limfocitele T specifice reactive la sulfometoxazol şi este exacerbată de citocromul P-450 care se pare că are un rol important în formarea propriu-zisă a antigenului care va fi recunoscut de limfocitele T specifice (31). Este aproape cert că în erupţiile buloase există la nivelul epidermului clone de limfocite CD8+ citotoxice care apar ca răspuns la o serie de antigene proprii (33).

5.2.n Dermita de contact

Termenul de dermită de contact este folosit curent pentru a desemna o inflamaţie a pielii produsă prin contactul direct cu o substanţă externă. Mai precis termenul de dermită (dermatită) desemnează orice inflamaţie a pielii, în timp ce termenul de eczemă desemnează un tip special de inflamaţie ce se caracterizează prin prezenţa de lichid la nivelul stratului malpighian al epidermului (spongioză) ulterior apărând cavităţi de diverse dimensiuni (vezicule) la care se adaugă dilatarea vaselor pielii şi infiltratul limfocitar cu limfocite T, în special limfocitele T helper.

Eczema poate evolua ca o afecţiune de sine stătătoare, caracterizându-se clinic prin prezenţa unui placard care în prima fază este eritematos apoi apar pe suprafaţa lui numeroase vezicule (stadiu veziculos), veziculele se sparg lăsând să se scurgă un lichid clar iar ulterior prin solidificarea acestui lichid apar crustele. Apar scuamele uscate, iar placardul se poate vindeca sau trece în faza cronică, respectiv faza de lichenificare (tegument infiltrat, îngroşat, pruriginos). În foarte multe cazuri apar lângă leziunea principală şi leziuni secundare cu acelaşi caracter.

Scanned with OKEN Scanner

Eczema poate să însoțească și alte afecțiuni cutanate cum ar fi infecțiile, staza sau ulcerațiile. Simptomatologia clinică este în mare aceeași. Contactul direct al pielii cu o substanță exogenă poate produce o reacție care se poate încadra în două tipuri de răspuns: răspuns iritativ, neimunologic datorat lezării directe a pielii care apare la majoritatea indivizilor care au contact cu agentul respectiv și un răspuns imun de tip celular (reacție de hipersensibilitate de tip IV) care apare numai la indivizii sensibilizați la agentul exogen respectiv. Primul mod de reacție desemnează o inflamație a pielii care de multe ori evoluează ca o eczemă și a fost denumită dermită iritativă, iar al doilea mod de reacție desemnează dermita alergică de contact care evoluează numai ca o eczemă. În cele mai multe cazuri deosebirea între cele două tipuri de dermite, atât din punct de vedere clinic, cât și histologic este imposibil de făcut (2).

Există numeroase substanțe din mediu (se apreciază în jur de 6 milioane) cu care organismul ar putea intra în contact în special prin intermediul pielii, iar un număr de 2800 dintre acestea pot produce sensibilizare. O parte dintre acestea sunt medicamente. Este evident faptul că administrarea ritmică și pe perioade lungi de timp a medicamentelor favorizează apariția unei reacții alergice (2). În afară de proprietățile fizico-chimice ale acestor substanțe o serie de condiții legate de organism favorizează sau împiedică dezvoltarea unei dermite alergice de contact (grosimea pielii la nivelul suprafeței de contact, staza venoasă, traumatisme, plăgi, sau microplăgi ale pielii). Sunt cunoscute în dermatologie două afecțiuni în care aplicarea de medicamente topice prezintă un risc mare de sensibilizare: dermita de stază și ulcerul de gambă. Unele studii arată că în cazul ulcerului de gambă riscul de sensibilizare la substanțele care se aplică pe ulcer este de 30-70% (34). În acest risc, intră și posibilitatea de a dezvolta sensibilitate la lanolină. Alte puncte de vedere susțin că dermita alergică la medicamente se întâlnește într-o proporție de 14-23% din totalul cazurilor (35).

Mecanismul de producere al dermitei de contact alergice îl constituie reacția de hipersensibilitate de tip IV. Alergenele medicamentoase ca și alte substanțe chimice traversează stratul cornos al epidermului se leagă sau nu de proteine și sunt preluate de celulele prezentatoare de antigen specifice pielii, respectiv celulele Langerhans. Acestea procesează și apoi prezintă antigenul limfocitelor T citotoxice care vor interacționa cu antigenul (sau complexul alergen/proteine), dezvoltând o reacție inflamatorie. Concomitent apar limfocitele de memorie. Citokinele au un rol important în desfășurarea acestei reacții.

Numeroase medicamente induc apariția dermitei alergice de contact. Practic orice medicament aplicat pe piele poate produce hipersensibilizare și ulterior dermită de contact. Medicamentele ce induc cel mai frecvent dermita alergică de contact sunt: antibiotice (neomicina), 16% din pacienții cu ulcerații de gambă prezintă dermită alergică de contact la neomicină, streptomicină, kanamicină, gentamicină, bacitracină (Tabelul 19).

Există și reactivitate încrucișată între aceste antibiotice, respectiv 47% din pacienții alergici la neomicină devin alergici la bacitracină (36). Deşi se aplică în topice pentru acnee, tetraciclina, eritromicina și clindamicina dau rar dermită alergică de contact.

Antifungicele care se aplică frecvent local par să inducă într-o mică măsură dermita alergică de contact. Cu toate acestea, s-au citat cazuri de dermită alergică de contact la derivații imidazolici (miconazol, econazol).

Anestezicele locale realizează frecvent dermită alergică de contact.

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL 19

Medicamente care induc dermite alergice de contact (Van Arsdel P., 1996)

Ocupaţionale	Terapeutice
Ampicilina	Antihistamine
Clorpromazin	Bacitracină
Formaldehide	Benzocainã
Glutaraldehide	Etilendiamină
Anestezice locale	Fluorouracil
Opiacee	Formaldehide
Penicilină	Glucocorticoizi
Fenotiazine	Hidroxiquinamine
Streptomicină	Lanolină
	Neomicină
	Acid paraaminosalicilic
	Propilen glicol
	Sulfonamidă

Cel mai frecvent realizează benzocaina (derivat al acidului paraaminobenzoic/PABA). Pacienţii sensibilizaţi la PABA reacţionează încrucişat cu alţi compuşi de tip para amino care se găsesc în alte medicamente (sulfonamidele). Procaina şi derivaţii săi ca şi lidocaina, mepivacaina şi derivaţi amidici dau relativ frecvent dermite de contact.

Antiinflamatoarele nesteroide administrate local pot induce dermită alergică de contact. Ketoprofenul poate realiza atât dermite alergice, cât şi dermite de contact iritative (36).

Antihistaminicele locale dau de asemenea dermatite alergice de contact când sunt administrate local.

Corticosteroizii în topice sunt citaţi că pot să inducă dermatite alergice de contact. Dar, în cele mai multe cazuri, acest efect poate fi explicat de compoziţia vehiculului cu care sunt asociaţi corticoizii. Cu toate acestea, cele patru tipuri principale de corticosteroizi: hidrocortizon, triamcinolon, betametazon, şi hidrocortizon butirat dau atât dermită de contact, cât şi sensibilitate încrucişată. Patch-testul la aceste tipuri de cortizon este pozitiv, dar este necesar ca atunci când se utilizează în patch-test corticosteroidul respectiv să fie aplicat într-o concentraţie mult mai mare decât se foloseşte uzual.

Cremele de protecţie solară care folosesc diferite substanţe fotoprotectoare pot realiza dermite de contact atât la substanţele de bază care pot fi foarte multe în aceeaşi cremă cât şi la ingrediente.

O serie de antiseptice locale, iodate sau nu, pot realiza dermite de contact, uneori destul de frecvent. Cel mai cunoscut mertiolatul realizează atât dermite de contact alergice cât şi iritative.

Propilenglicolul este folosit ca substanţă aditivă cu rol de umectant al pielii sau în concentraţii mai mari cu rol de conservant sau de stabilizant al unor preparate topice. Este folosit şi ca solvent pentru preparatele cu administrare intravenoasă. Realizează frecvent dermite de contact alergice dar şi iritative.

Scanned with OKEN Scanner

Patch-testul este greu de interpretat datorită eritemului iritativ produs la locul de testare. La concentrații mari apar frecvent reacții fals-pozitive, iar la concentrații scăzute apar frecvent reacții fals-negative (2, 36).

Apariția și răspândirea tot mai mare a administrării transdermale a medicamentelor a făcut ca dermita de contact la medicamente să capete o importanță tot mai mare. Se cunoaște faptul că medicamentele cu greutate moleculară de sub 1000 daltoni pot trece bariera epidermică. Medicamentele cel mai frecvent administrate transcutan sunt clonidina, estradiolul, nitroglicerina, scopolamina și o serie de antialergice. Se urmărește o administrare lentă, continuă, controlată a medicamentelor respective.

S-a constatat apariția de dermită de contact alergică la toate categoriile de substanțe administrate transcutan. Totuși, în multe cazuri, reacția este declanșată la întregul sistem de administrare nu numai la medicamentul administrat (substanțe dizolvante, sistem de lipire). Este important faptul că în cele mai multe cazuri la aceste medicamente apariția unei dermite de contact la locul aplicării nu este urmată de reacții sistemice la administrarea orală a aceluiași medicament în cazul în care dermita de contact este iritativă (37).

Există însă și cazuri în care indivizi sensibilizați la medicamente pot dezvolta reacții sistemice la administrarea pe cale generală (oral, intramuscular) a acestor medicamente. Mecanismul nu este cunoscut, după desfășurare se presupune că se realizează prin intermediul reacției de hipersensibilitate de tip IV (2).

Clasic, o reacție sistemică apărută la pacienți sensibilizați transcutan se prezintă ca un eritem generalizat cu erupție papulo-veziculoasă pe aproape întreg corpul, leziuni de tip eritem polimorf sau chiar sindrom urticarian. Reacțiile apar în 2-24 de ore de la administrarea medicamentului. Numeroase medicamente pot realiza aceste reacții sistemice: penicilina, neomicina, fenotiazinele, compuși PABA, sulfonamidele, sau substanțe aditive ca: propilenglicolul, etilendiamina, pot realiza de asemenea reacții generale. Dar nu întotdeauna un pacient sensibilizat la un medicament poate dezvolta o reacție sistemică la administrarea pe cale generală (37).

De exemplu, etilendiamina care este un stabilizator folosit asociat cu antibioticele, corticoizii, nistatin, când este utilizat în creme poate dezvolta dermite alergice de contact. Dar, administrarea de teofilină asociată cu fenilendiamină nu duce întotdeauna la reacție sistemică. Posibilitatea de a dezvolta această reacție însă există. Din acest motiv, diagnosticul cauzal al acestor reacții sistemice este foarte dificil (36).

5.2.o Fotosensibilitatea

Reacțiile fototoxice sunt produse prin interacțiunea dintre medicament, prezent în piele și energia luminoasă (39). Modul în care medicamentul ajunge în piele nu are nici o importanță, putând fi prin administrare orală, topic sau intravenos. În general, ultravioletele produc fotosensibilitate, iar dintre acestea în special ultravioletele A (spectru 280-450 nm).

După modul de producere există două tipuri de reacții fototoxice: reacții fototoxice cu mecanism neimun și reacții fototoxice cu mecanism imun. În primul tip, în condițiile unei expuneri și concentrații ale medicamentului în piele, adecvate,

Scanned with OKEN Scanner

medicamentul absoarbe energie luminoasă care este transferată ţesutului producând leziuni.

În cazul reacţiilor fotoalergice, medicamentul absoarbe energie luminoasă se desface în metaboliţi, care se cuplează cu proteine de la nivelul pielii care au proprietăţi antigenice declanşând un răspuns imun celular (hipersensibilitate de tip IV). Există pentru fiecare medicament un spectru specific de absorbţie (3). Din punctul de vedere clinic, nu se pot deosebi cele două tipuri de reacţii fototoxice. În ambele cazuri, apare un eritem la nivelul părţilor expuse la soare. În cazul reacţiilor fotoalergice eritemul poate să apară şi în zonele acoperite. Eritemul se poate acoperi de vezicule, bule sau se poate complica cu fenomene inflamatorii (edem inflamator) (38).

În general, reacţiile fotoalergice sunt mai puţin frecvente decât cele nealergice şi apar după o perioadă de sensibilizare care poate să dureze de la câteva zile până la multe luni. Apariţia acestor reacţii la indivizii sensibilizaţi se face după 2-24 de ore de la expunere. Sunt mai frecvent produse de radiaţiile ultraviolete B, iar cantitatea de medicament din piele are o mai mică importanţă. Expunerea la doze mici de ultraviolete în scop de testare este pozitivă. Examenul histopatologic evidenţiază leziuni de tip eczemă (spongioză, veziculaţie, infiltrat vascular) (39).

Principalele medicamente fototoxice sunt: amiodarona, tetraciclina, antiinflamatoarele nesteroide.

TABELUL 20

Medicamente care induc fotosensibilizarea sistemică (Van Arsdel P., 1996)

azitromicină	acid nalidixic
carbamazepină	noproxen
doxiciclină	fenotiazide
săruri de aur	psoralen
griseofulvină	sulfonamide
imipramină	diuretice tiazidice
lincomicină	triamteren

Cele mai importante medicamente fotoalergice sunt: sulfonamidele, tiazidele, griseofulvina, fenotiazina (Tabelul 20).

Împărţirea este arbitrară deoarece mai multe tipuri de medicamente pot realiza ambele tipuri de reacţii fototoxice.

Terapia acestor tipuri de reacţii presupune întreruperea administrării medicamentelor inductoare şi a expunerii la radiaţiile luminoase ca şi terapie simptomatică asemănătoare cu cea folosită în eczemă (38, 39).

Am menţionat că există mai multe afecţiuni induse de radiaţiile luminoase care nu au nici o legătură cu administrarea de medicamente: erupţiile polimorfe la lumină, infiltratul Jesner-Kanoff, porfiria cutanată tardivă etc.

Scanned with OKEN Scanner

5.2.p Reacţii diverse cutanate nealergice

În afară de reacțiile prezentate de medicamente la nivelul pielii în cea mai mare parte reacții alergice sau în care este implicat un mecanism alergic există numeroase reacții cutanate cu mecanism nealergic.

Printre cele mai importante reacții nealergice induse de medicamente la nivel cutanat sunt: erupțiile pseudo-limfomatoase (erupții generalizate, adenopatie hepatosplenomegalie, sindrom febril indus de carbamazepină), reacții sclerodermiforme, sindromul eozinofilie-mialgie, alopecia medicamentoasă (indusă de citostatice, anticoagulante, doze de 50 000 UI vitamina A vreme de mai multe luni, captopril, D-penicilamină). Alopecia este de obicei reversibilă. Hipertrichoza, hirsutismul, alterări unghiale (onicoliză, benzi transversale sau longitudinale, pigmentări), oligospermie (estrogeni, citostatice, IMAO, ketoconazol), tulburări de pigmentare, xeroză (piele uscată), livedo reticularis, sindrom Raynaud (2, 11).

Există și medicamente care exacerbează o dermatoză preexistentă. De exemplu, exacerbarea psoriazisului după administrarea de litiu, beta-blocante, antimalarice, cimetidină, amiodaronă. Exacerbarea poate apărea după o perioadă de latență de 4-12 luni de la administrarea medicamentului până la apariția procesului. Sau porfiria cutanată tardivă se exacerbează după alcool, terapie estrogenică (la femei în contraceptive orale), griseofulvină, chinină, methotrexat. De asemenea, numeroase medicamente pot exacerba o erupție cutanată până la stadiul de eritrodermie. Se apreciază că între 10 și 45% din eritrodermii sunt de cauză medicamentoasă (2).

5.3 Manifestări clinice ale organelor interne

5.3.a Manifestări pulmonare

Structurile pulmonare constituie ținta a numeroase tipuri de reacții adverse la medicamente. Se apreciază că reacțiile adverse cu manifestări pulmonare reprezintă în jur de 1-5% din totalul reacțiilor adverse la pacienții spitalizați, dar este foarte posibil ca în ambulator numărul lor să fie mult mai mare (40).

Reacțiile adverse la nivelul plămânului pot avea mai multe tipuri de mecanisme: perturbarea la nivelul sistemelor oxidante antioxidante, leziuni produse prin mecanisme imunologice, anomalii datorate incapacității sistemelor respiratorii ale parenchimului pulmonar: alterarea permeabilității capilarelor pulmonare (41, 42).

Principalele reacții induse de medicamente sunt: pneumonia interstițială, pneumonia prin hipersensibilizare, infiltratul pulmonar cu eozinofile, edemul pulmonar necardiogen, hipertensiunea pulmonară, bronhospasmul (astmul bronșic), paralizia musculară respiratorie.

Mecanismul alergic se întâlnește în majoritatea acestor afecțiuni dar gradul de implicare în patogenia acestora este variabil. Multe dintre aceste afecțiuni se întâlnesc la administrarea medicamentelor în doze terapeutice, dar neexcluzând

Scanned with OKEN Scanner

mecanismele toxice. Mecanismul alergic este sugerat de apariția acută sau subacută a simptomelor clinice, diminuarea sau dispariția simptomelor după terapia cu cortizon, ca și reproducerea sindromului la readministrarea medicamentelor. În general, simptomatologia clinică pulmonară nu are o specificitate mare pentru aceste sindroame. Dispariția lor la un interval de timp mai lung sau mai scurt după întreruperea tratamentului inductor are o mare importanță în diagnosticul pozitiv al acestor afecțiuni. Testele specifice alergologice, creșterea nivelului seric de IgE, blastogeneza au o valoare relativă de diagnostic (42).

Infiltrate pulmonare cu o eozinofilie periferică. Reprezintă o afecțiune pulmonară indusă de medicamente cu mecanism alergic. Se caracterizează prin: febră, tuse uscată, dispnee (ocazional wheezing), algie de tip pleuritic, eriteme difuze cutanate, algie craniană, stare de disconfort. Funcția pulmonară poate suferi alterări de tip restrictiv. Radiografia pulmonară evidențiază prezența infiltratelor difuze sau focale, reduse, cu caracter migrator. Se întâlnește o eozinofilie periferică în proporție de 60-80% elemente mm^3 în forme acute și 0-40% în formele cronice. Examenul biopsic evidențiază infiltrat pulmonar cu eozinofile și celule mononucleare. Evoluția este foarte bună prin oprirea terapiei inductoare și administrarea corticoterapiei, funcția pulmonară fiind restaurată.

Printre medicamentele care realizează acest tip de reacție sunt amiodarona, nitrofurantoinul, methotrexatul, la care se adaugă bleomicina, procarbazina. Sindroame relativ asemănătoare realizează acidul para aminosalicilic, sulfonamidele. S-au semnalat și câteva cazuri în care medicamentul inductor a fost penicilina. Nitrofurantoinul produce frecvent acest sindrom după unele aprecieri la unul din trei pacienți la care este administrat. Spre deosebire de sindromul clasic în cazul administrării nitrofurantoinului eozinofilia tisulară nu este prezentă și prezența infiltratului pulmonar este de obicei unilaterală. Decesul poate surveni la mai puțin de 1% din cazuri, iar evoluția poate să fie acută sau cronică (3, 42).

Pneumopatii şi fibroze pulmonare. Pneumoniile interstițiale fibrozante au ca trăsătură comună afectarea difuză a parenchimului pulmonar și tendința de fibroză parietoalveolară, cu reducerea volumelor pulmonare și alterarea fluxului gazos alveolo-capilar (43).

Numeroși agenți etiologici pot produce acest tip de pneumonii: virusuri, vapori toxici, pulberi anorganice și medicamente. Dintre medicamentele cele mai importante sunt amiodarona și bleomicina.

Amiodarona produce un sindrom clinic asemănător pneumoniilor de hipersensibilizare fără a produce și eozinofilie. Acest medicament provoacă frecvent pneumopatii fibrozante atât la doze terapeutice cât și la doze toxice. Apariția acestui sindrom este rară atunci când amiodarona este administrată sub 400 mg/zi în mai puțin de 2 luni. Simptomele apar lent constând în tuse, dispnee și, ocazional, febră. Funcția pulmonară prezintă sindrom restrictiv și alterări ale difuziei. Examenul radiologic evidențiază afectarea interstițială și alveolară. Lavajul bronhoalveolar a evidențiat numeroase limfocite CD8+. Testul intradermic cu amiodaronă ca și testul de transformare limfoblastică la amiodaronă a evidențiat rezultate inconstant pozitive. Testul cu degranularea bazofilelor a fost de cele mai multe ori pozitiv (42). Deși s-au semnalat cazuri de reacții fatale există cazuri în care amiodarona ca antiaritmic cardiac nu poate fi întreruptă (aritmii grave cu sfârșit letal) se încearcă continuarea tratamentului sub protecția corticoterapiei (44, 45).

Scanned with OKEN Scanner

Medicamentele care dau reacţii fibrotice pulmonare cum ar fi: azatioprina, bleomicina, clorambucilul, hidroxiureea, sau alte citostatice, par a induce această reacţie prin mecanism neimunologic. Simptomele clinice caracterizate prin febră, tuse neproductivă, dispnee progresivă pot mima altă boală (infecţii cu germeni oportunişti), iar în unele cazuri se poate ajunge la decesul bonavului. Simptomele apar la 2-6 luni de tratament sau mai rar chiar după ani de zile. Examenele radiologice clasice evidenţiază aspect de pneumopatie interstiţială şi alveolară la bază. În funcţie de progresia leziunilor, prognosticul poate să fie mai bun sau mai rezervat. Corticoterapia poate avea rezultate variabile (3, 42).

Edemul pulmonar necardiogen. Reprezintă un sindrom acut, fără eozinofilie, indus de medicamente. Simptomele clinice se caracterizează prin apariţia unui edem pulmonar acut datorită insuficienţei cardiace. Debutul poate fi brusc şi poate apărea de la prima administrare. Reacţia dispare rapid dacă este întreruptă administrarea medicamentului inductor. Mecanismul de producere nu este cunoscut. Este o afecţiune rară produsă de medicamente ca: tiazida, medicamente care intră în categoria substantelor interzise (cocaina, heroina, metadona), salicilaţii (dacă concentraţia este mai mare de 40 ng/dL), mitomicina, citozin-arabinozină şi substanţe de contrast (la 1-2 ore de la administrare) (3, 46, 47) (Tabelul 21).

TABELUL 21

Medicamente care induc reacţii pulmonare şi hepatice (Kaplan A.P., 1997)

Reacţii hepatice			**Reacţii pulmonare**
Hepatocelulare			Pneumopatii de hipersensibilizare
Halotan	Metildopa	Fenitoina	Bleomicina
Izoniazidă	Alopurinol	Săruri de aur	Methotrexat
Colestatice			Infiltrate pulmonare cu eozinofile
Fenotiazide			Penicilină
Eritromicină			Sulfonamide
			Cromolin
Granulomatoase			Modificări mediastinale şi ale hilurilor
Alopurinol			Dilantin
Quinidina			Infiltrate pleurale
			Nitrofurantoin
			Methisergid
			Bronhoconstrictoare
			Aspirină
			Polimixină

Sindromul mialgie-eozinofilie. Se caracterizează clinic prin mialgii (100% din cazuri), artralgii (64%), tuse (64%), rash, febră, modificări sclerodermiforme ale pielii, căderea părului, infiltrat pulmonar (16%) şi lichid pleural (15%).

Scanned with OKEN Scanner

Leucocitoză (83% din cazuri) cu eozinofilie marcată (în medie 5600 elemente/mm^3). Valorile serice ale IgE sunt crescute în 35% din cazuri. S-a constatat o asociere clară între acest sindrom şi administrarea de L-triptofan (42, 48).

Astmul bronşic. Definiţia astmului bronşic presupune a lua în consideraţie principalele elemente fiziopatologice: hiperreactivitatea bronşică, obstrucţia căilor respiratorii, variabilitatea şi reversibilitatea obstrucţiei bronşice, simptomele clinice apar datorită obstrucţiei bronşice. În esenţă astmul bronşic reprezintă o afecţiune a arborelui traheobronşic datorată unui răspuns anormal la diverşi stimuli. Este totodată o obstrucţie generalizată a căilor aeriene cu durată şi intensitate variabile care apare la persoane cu reactivitate bronşică la o multitudine de stimuli şi se manifestă clinic prin accese paroxistice de dispnee, wheezing, tuse. Simptomele sunt reversibile spontan sau prin tratament. Hiperreactivitatea bronşică (care se manifestă prin bronhospasm, în special) uneori incorect denumită bronhospasm este un fond fiziopatologic al tuturor formelor de astm. Este o sensibilitate endogenă crescută a sistemului bronşic, nespecifică faţă de agenţi fizici, chimici, biologici, care ajung în căile respiratorii şi care în mod obişnuit nu ar provoca reacţii bronşice. Altfel spus, astmul ar reprezenta boala, iar bronhospasmul mecanismul fiziopatologic principal. Producerea astmului are la bază o reacţie de hipersensibilitate de tip I în care eliberarea de mediatori ca: histamina, bradikinina, leucotrienele C şi D, prostaglandinele constituie elementele principale. În cazul apariţiei inflamaţiei intervin şi limfocitele T (49, 50).

Medicamentele produc astm bronşic în două circumstanţe. Prima în cazul în care sunt administrate la pacienţi cunoscuţi ca astmatici. A doua când manifestările de tip bronhospastic apar în cursul anafilaxiei. Indiferent de calea de administrare: inhalatorie, ingestie sau parenterală o serie de medicamente introduse în organism se comportă ca alergeni ducând la apariţia unor reacţii de hipersensibilitate de tip I cu eliberarea de mediatori cu acţiune bronhospastică sau astm, dar şi contactul profesional cu medicamentele (asistente medicale, lucrători la fabricile de medicamente) pot contacta un astm indus de medicamente. Se pare că astmul profesional la medicamente depăşeşte numeric astmul indus de medicamente administrate în scop terapeutic. De asemenea, este de remarcat că în cadrul reacţiilor anafilactice apare mai frecvent edemul glotic, punând în pericol viaţa pacientului decât bronhospasmul, deşi ambele simptome sunt produse prin acelaşi mecanism. În multe cazuri de reacţii anafilactice grave la medicamente, edemul glotic apare însoţit de bronhospasm (3).

S-au identificat mai multe tipuri de medicamente care dau reacţii de tip astmatic, un exemplu îl constituie antibioticele şi enzimele administrate pe cale inhalatorie. Un exemplu clasic îl constituie pacienţii care au copii cu fibroză cistică a pancreasului, care se sensibilizează la extract pancreatic (pudră) când prepară alimentele pentru copiii lor (3).

Administrarea beta-blocantelor adrenergice atât pe cale orală, cât şi în preparate oftalmice poate induce apariţia astmului la pacienţii cu astm sau cu reactivitate bronşică subclinică, dar nu prin mecanism alergic. Reacţia apare imediat după administrarea tratamentului fiind în multe cazuri foarte severă. Mai rar poate să apară şi după o perioadă mai lungă de tratament (săptămâni, luni). Foarte rar şi subiecţii care nu au bronhospasm pot prezenta acest simptom la administrarea de beta- blocante adrenergice (3). Dintre beta-blocante, propra-

Scanned with OKEN Scanner

nololul, nadolul și timololul provoacă mai frecvent bronhospasm. S-au citat cazuri în care administrarea timololului în preparate oftalmice pentru glaucom a dus la apariția unui bronhospasm sever urmat de exitus. Beta-blocantele pot exacerba reacția altor substanțe atunci când sunt administrate concomitent (51, 52).

Inhibitorii de colinesterază pot produce frecvent bronhospasm. Neostigmina și piridostigmina pot produce bronhospasm. Methacalina folosită în glaucom, administrată pe perioade mai lungi, produce de asemenea bronhospasm (3).

Inhibitorii de enzime de conversie produc de asemenea bronhospasm sau agravarea unui astm cronic. Mecanismul este necunoscut. Între 10 și 25% dintre pacienții care primesc acest medicament pot dezvolta bronhospasm. Ca efect secundar, administrarea acestor substanțe poate produce tuse persistentă ce nu trebuie confundată cu bronhospasmul. Bronhospasmul apare mai frecvent în primele opt săptămâni de la începutul tratamentului. Totodată, inhibitorii de enzime de conversie pot induce printr-un mecanism presupus alergic angioedem, tuse sau dispnee (52, 53). Sulfiții și metabisulfiții produc bronhospasm la pacienții astmatici. Incidența acestei reacții este mai scăzută, dar se întâlnește mai frecvent la pacienții corticodependenți. Aceste substanțe sunt folosite în alimentație pentru proprietățile lor conservante și antimicrobiene. Mecanismul nu este alergic, fiind legat de apariția hidroxidului de sulf, deși pacienții astmatici sensibili la sulfiți nu sunt mai sensibili la inhalarea bioxidului de sulf decât alți pacienți astmatici. Testul de provocare cu administrarea orală sau inhalatorie este pozitiv în multe cazuri și poate servi la diagnostic (50). O serie de preparate care conțin acești sulfiți cum ar fi soluțiile oftalmice, glucocorticoizii cu administrare intravenoasă, soluții bronhodilatatoare inhalatorii pot exacerba astmul. Cu toate acestea, noradrenalina administrată în situații de urgență conține sulfiți și nu este contraindicată la pacienții astmatici sensibili la sulfiți (3, 53).

Un alt grup de substanțe care induce reacții astmatice îl reprezintă antiinflamatoarele nesteroidiene. Aproximativ 2/3 din astmul indus de medicamente este realizat de aceste substanțe. Se pare că există mai multe tipuri de mecanisme printre care eliberarea de leucotriene pare să fie cel mai important. Dintre aceste substanțe care pot realiza constricție bronșică sau chiar astm sunt: indometacin, fenoprofen, ibuprofen, fenilbutazonă. La acești pacienți, o serie de medicamente pe bază de salicilați au fost bine tolerate (50).

5.3.b Manifestări hepatice

Hepatotoxicitatea reprezintă un efect important pentru numeroase tipuri de medicamente. Este explicabil deoarece metabolismul celor mai multe medicamente este realizat la nivelul ficatului. Astfel, biotransformarea medicamentelor cuprinde: toxificarea și detoxificarea. Toxificarea reprezintă formarea de metaboliți reactivi, iar detoxificarea faza de formare sau neutralizare a metaboliților. Desfășurarea acestor faze presupune o funcționalitate perfectă a sistemelor oxidative grupate în ceea ce denumim citocromul P-450.

Există mai multe mecanisme prin care medicamentele induc leziuni hepatice. Un prim mecanism ar fi toxicitatea intrinsecă a medicamentelor independent de gazdă, dar dependentă de doză. Acetaminofenul induce hepatite datorate proprietăților sale toxice intrinseci la nivelul ficatului. Al doilea mecanism ar fi reacțiile idiosincrazice prin care se produc leziuni hepatice. Reacțiile hepatice

Scanned with OKEN Scanner

care au la bază acest mecanism sunt dependente în special de organismul gazdă, par independente de doză, apar după o perioadă mai lungă de administrare a medicamentelor, se reproduce cu dificultate pe modele animale și au o incidență redusă. În general, au la bază modificări ale enzimelor care metabolizează medicamentele. Un exemplu ar fi hepatotoxicitatea produsă de izoniazidă în special la indivizii cu acetilare lentă (54).

Al treilea mecanism ar fi mecanismul imunologic. Există puține dovezi că mecanismele de tip imunologic ar produce leziuni hepatice (anticorpi dirijați împotriva celulelor hepatice, limfocite T citotoxice). Leziunile atribuite reacțiilor de hipersensibilitate sunt presupuse atunci când: există o perioadă de latență între începutul administrării și apariția simptomelor clinice care apar frecvent în timpul producerii reacțiilor de hipersensibilitate ca: febră, eritem, rar rash, eozinofilie, artralgii, limfadenopatie; examenul biopsic evidențiază infiltrate cu eozinofile; când antigenele asociate cu hepatita sunt absente și când întreruperea administrării medicamentului duce la restabilirea funcțiilor normale ale ficatului. Există cazuri când leziunile hepatice devin ireversibile (3).

În cele mai multe cazuri, leziunile hepatice pot lua forma unor boli colestatice, unui sindrom hepatocelular, unor necroze sau unui sindrom mixt care cuprinde atât leziuni colestatice, cât și celulare.

Colestaza hepatică indusă de medicamente se manifestă prin icter care se poate asocia cu febră, rash cutanat sau eozinofilie. Semnele clinice și de laborator (nivelul fosfatazei alcaline serice) sunt prezente. Rar se pot pune în evidență anticorpii antimitocondriali. Examenul biopsic evidențiază colestază, infiltrat periportal cu mononucleare și eozinofile și rar o necroză minimă celulară. După întreruperea administrării medicamentului inductor în cele mai multe cazuri funcția hepatică revine la normal în cel mult câteva săptămâni. Medicamentele care produc acest sindrom sunt fenotiazinele (clorpromazina), eritromicina, nitrofurantoinul, sulfonamidele, contraceptivele steroide (55).

Leziuni hepatocelulare induse de medicamente mimează din punct de vedere clinic hepatitele virale. Aproximativ 10-20% din pacienții cu hepatite fulminante sunt datorate leziunilor produse de medicamente. Transferazele serice prezintă valori crescute, poate să apară icterul și în multe cazuri sfârșitul este letal. O serie de medicamente cum ar fi halotanul, izoniazida, fenitoina, metildopa, nitrofurantoinul, alopurinolul și sulfonamidele realizează frecvent leziuni celulare hepatice. Dintre aceste medicamente, cel mai frecvent realizează hepatite fulminante cât și cu evoluție lentă: acetaminofenul și halotanul. În cazul halotanului se pare că există și un mecanism imun celular citotoxic. Mai mult, hepatita indusă de halotan este asociată în multe cazuri cu febră, rash, artralgii, eozinofilie și autoanticorpi serici care nu se întâlnesc la pacienții normali. Se presupune că metaboliții halotanului generează apariția unor neoantigene hepatice împotriva cărora se desfășoară un răspuns imun umoral și celular (3, 56).

Există medicamente care nu produc un sindrom colestatic sau hepato-celular bine definit. Este cazul fenitoinei care poate induce leziuni hepatice ce se manifestă atât prin probe biologice de tip hepatic alterate, cât și prin icter de intensitate variabilă. Sau chinidina produce reacții granulomatoase în ficat cu necroză hepatocelulară cu extindere variabilă.

Alte medicamente care dau granuloame hepatice sunt: sulfonamidele, carbamazepina, alopurinol, metildopa (3, 54, 57).

Scanned with OKEN Scanner

5.3 c Manifestări renale

Rinichiul, datorită funcţiilor sale de eliminare a medicamentelor sau a metaboliţilor lor, suferă frecvent acţiunea acestora.

Afectarea renală cum ar fi necroza tubulară acută se poate întâlni în cursul unei reacţii masive a întregului organism cum ar fi şocul anafilactic indus de medicamente sau mai rar în cazul în care administrarea medicamentelor produce boli sau sindroame ca: glomerulonefrită, sindrom nefrotic, nefrită acută interstiţială. În unele cazuri, aceste afecţiuni pot fi asociate cu hipersensibilitate la medicamente.

TABELUL 22

Medicamente care induc boli renale (Kaplan A. P., 1997)

Nefrita interstiţială acută

Asociere puternică	Asociere probabilă
Methicilină	Carbenicilină
Penicilină	Oxaciclină
Cefalotină	Ampicilină
NSAID	Furosemid
Cimetidină	Sulfonamide
	Rifampicina
	Tiazide
Asociere slabă	Semne clinice
Fenitoin	Rash morbiliform
Tetraciclină	Febră
Probenecid	Leucocitoză
Captopril	Eozinofilie
Alopurinol	
Semne renale	Efecte imunologice
Azotemie	IgE total crescut
Anomalii tubulare	Prezenţa anticorpilor de tip
Piurie	IgM şi IgG anti BPO
Hematurie	Test de transformare
Proteinurie (moderată)	limfocitară pozitiv
	Prezenţa anticorpilor
	antimembrană tubulară bazală
Patologie	
Nefrită interstiţială	
Anticorpi IgG şi IgM tubulari	

Afectări glomerulare mediate imunologic

Asociere puternică	Asociere slabă
Penicilamina	Dilantin
Săruri de aur	Penicilină
Captopril	Tiazide
Mercur	Heroină
NSAID	Probenecid
	Alopurinol
	Sulfonamide

Scanned with OKEN Scanner

Glomerulonefrita apare în cursul bolii serului, dar fără o semnificaţie deosebită fiind în general tranzitorie şi complet reversibilă. Glomerulonefrita apare extrem de rar în cursul lupusului indus de medicamente, de asemenea fără semnificaţie. În cele mai multe cazuri, glomerulonefritele sunt produse de complexe imune ca urmare a unui răspuns imun (3).

Sindromul nefrotic indus de medicamente apare primar prin procese imunologice care produc iniţial la glomerulonefrite membranoase. Sindromul nefrotic apare datorită unor medicamente ca: metale grele (săruri de aur în special), captopril, heroină, antiinflamatoare nesteroide, penicilamină, probenecid. Mai puţin frecvent realizează sindromul nefrotic medicamente ca: anticonvulsivante, litiu, ampicilină, rifampicină. Oprirea medicamentului inductor duce la dispariţia proteinuriei.

Nefrita interstiţială acută este realizată de mai multe tipuri de medicamente, foarte posibil existând o reacţie de hipersensibilitate la aceste medicamente. Frecvent pot induce nefrită acută interstiţială: rifampicină, sulfonamide, captopril, alopurinol, metildopa, anticonvulsivante, antiinflamatoare nesteroide, beta-lactamide, cimetidină, ciprofloxacină. Medicamentele pot fi suspectate că produc nefrită acută interstiţială, când sunt asociate cu febră, rash, artralgie, eozinofilie, proteinurie după o perioadă de câteva zile sau săptămâni de la începerea tratamentului (3, 58) (Tabelul 22).

O serie de investigaţii sugerează mecanismul imun: depozite de imunoglobuline de-a lungul membranei bazale glomerulare şi tubulare, prezenţa anticorpilor circulanţi anti-membrană bazală, valori pozitive la testul de transformare limfoblastică şi la testele cutanate la medicamentele inductoare. Limfocitele din infiltratele renale sunt limfocite T. În general, prognosticul este favorabil, dar probele renale revin la normal după câteva luni de la oprirea tratamentului.

5.3.d Manifestări cardiace

Hipersensibilitatea cardiacă are o incidenţă redusă atât datorită implicării reduse a miocardului în desfăşurarea sau consecinţele reacţiilor de hipersensibilitate, cât şi datorită dificultăţii de diagnostic. Se pot suspecta manifestări cardiace (tahicardie, creşterea moderată a enzimelor cardiace, cardiomegalie), manifestări electrocardiografice diverse la pacienţi cu reacţii alergice în desfăşurare mai ales când este prezentă şi eozinofilia. Confirmarea este dată de examenul bioptic care evidenţiază infiltrat cu eozinofile la nivelul endomiocardului. Este foarte posibil să apară şi o necroză a celulelor miocardului în cursul reacţiilor de hipersensibilitate, dar este mai puţin importantă şi oarecum lipsită de semnificaţie. În general, aceste reacţii nespecifice din partea miocardului din cursul reacţiilor alergice nu trebuie confundate cu miocardopatia cu eozinofile în care are loc o lezare permanentă a miocardului cu modificări ale funcţiei cardiace (3, 59).

5.3.e Manifestări neurologice

Medicamentele care declanşează reacţii de hipersensibilitate nu produc sau produc extrem de rar manifestări ale sistemului nervos central sau periferic. Există însă cazuri de encefalită postvaccinală, nevrite şi polinevrite după admi-

Scanned with OKEN Scanner

nistrarea de săruri de aur, colchicină, nitrofurantoin, sulfonamide, dar nu prin mecanism imunologic.

5.3.f Manifestări hematologice

Reducerea numărului de celule sanguine reprezintă unul dintre cele mai importante efecte adverse datorate administrării medicamentelor. Mecanismul este cu certitudine imun pentru trombocite și hematii și posibil imun pentru granulocite. În multe cazuri anemia, trombocitopenia sau agranulocitoza apar singure, fără reacții din partea altor organe. Reducerea numărului acestor celule se face pe seama reducerii numărului elementelor mature fără să fie afectate vizibil elementele tinere sau procesul de producere a acestor celule la nivelul organelor hematopoietice centrale.

Trombocitopenia. Se caracterizează prin sindrom hemoragipar, respectiv apariția de peteșii și echimoze la nivelul pielii, sângerări ale mucoaselor, digestivă, inclusiv bucală, hemoptizie, hematurie, sângerări vaginale. Hemoragiile intracraniene sunt rare. Măduva hematogenă are o funcționalitate normală, eventual se observă creșterea numărului de megacariocite. În unele cazuri, sindromul hemoragipar se poate asocia cu febră sau artralgie.

Mecanismul de producere a trombocitopeniei de către medicamente se grefează peste reacția de hipersensibilitate de tip II. Se formează un complex antigenic între medicament și proteine plasmatice (care se leagă sau nu de membrana trombocitelor). Împotriva acestui complex se declanșează un răspuns imun care va consta în producerea de anticorpi. Acești anticorpi vor reacționa și cu trombocitele producând prin activarea complementului distrugerea lor (teoria spectatorului inocent). Alte studii arată că acești anticorpi reacționează cu complexul medicament-proteină de pe suprafața trombocitelor distrugându-le cum este cazul chinidinei (60).

În general diagnosticul este prezumtiv bazându-se în special pe asocierea temporală medicament/simptom. Oprirea medicației poate aduce la normal numărul plachetelor în 1-2 săptămâni (3).

Mai multe medicamente pot induce trombocitopenia prin mecanism imun: antibiotice (penicilină, cefalosporină, streptomicină), paraaminosalicilați, chinină, chinidină, hipnotice, anticonvulsivante (carbamazepină), digoxină, metildopa, aspirină, săruri de aur, sulfodiazinele (3).

Sărurile de aur și fenitoina pot produce o trombocitopenie de lungă durată mai ales că aceste medicamente se depozitează în organism fiind eliberate în doze mici menținând o trombocitopenie ușoară chiar și după încetarea tratamentului.

O mențiune specială pentru heparină, aceasta inducând la doze terapeutice o trombocitopenie la 5% din pacienții la care este administrată. În unele cazuri, trombocitopenia are o evoluție rapidă fiind însoțită de numeroase complicații, cum ar fi sângerări masive sau rar tromboză paradoxală. Apariția trombozei paradoxale are un prognostic prost producând în multe cazuri decesul pacientului. În aceste cazuri, se înlocuiește heparina obișnuită cu heparină cu greutate moleculară mică, mai puțin antigenică, dar în 80% din cazuri anticorpii dirijați împotriva heparinei normale reacționează și cu heparina cu greutate moleculară joasă (6). În aceste cazuri, s-a demonstrat în ser prezența de anticorpi de tip IgG antiheparină (Tabelul 23).

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL 23

Reacţii hematologice la medicamente (Kaplan A.P., 1997)

Anemie hemolitică	**Trombocitopenie**
Penicilină (legături covalente), cefalosporine	Quinidina-quinina
Fenacetin (complexe imune), quinină, quinidină şi	Digoxină
PAS metil-levodopa, procainamidă, clorpromazină	Sulfonamide
Agranulocitoză	Acid p- aminosalicilic
Fenotiazine	Săruri de aur
Sulfonamide	Heparină
Penicilină	Tiazide
Barbiturice	Meprobamat
Tiouracil	Cimetidină
Săruri de aur	**Eozinofilie**
Cloramfenicol	Alopurinol
Acid p-aminosalicilic	Aminoglicozide
Antihistaminice	Fenotiazine
Anticonvulsivante	Penicilamină
	Săruri de aur

Anemia. Medicamentele induc o anemie hemolitică tot prin mecanism imun. Dar, în cazul anemiilor, în afară de mecanismul asemănător cu al trombocitopeniei (reacţie de hipersensibilitate de tip II) mai intervine şi prezenţa autoanticorpilor şi mecanismul prin complexe imune. Mecanismul principal rămâne cel bazat pe reacţia de hipersensibilitate de tip II. În acest caz, medicamentul (cel mai tipic exemplu este penicilina) se leagă de membrana hematiilor (mecanism de adsorbţie al medicamentului sau al haptenei). Anticorpii dirijaţi împotriva alergenului/medicament vor distruge şi hematia. Anemia hemolitică indusă de penicilină prin acest mecanism apare la doze mari de penicilină de cel puţin 10 mil. UI/i.v./zilnic timp de o săptămână.

Un alt mod de inducere a anemiei hemolitice este reprezentat de mecanismul prin complexe imune. În acest caz, anticorpii anti-medicament se prind de complexul medicament şi antigene specifice de grup (KIDD, KELL, Rh sau Li) de pe suprafaţa membranei hematiei. Medicamentele care induc acest tip de anemie sunt: chinidina, nitrofurantoinul, probenecidul, rifampicina, streptomicina. În multe cazuri, se asociază cu trombocitopenia prin acelaşi mecanism (63, 64). Metildopa induce anemie hemolitică prin producerea de autoanticorpi de tip IgG împotriva hematiilor. Apariţia acestor anticorpi se face printr-un mecanism mai puţin cunoscut. Testul Coombs este pozitiv la 11% şi 30% dintre pacienţii cu acest tip de anemie. Dar numai 1% din pacienţi dezvoltă anemie hemolitică de tip autoimun. Apariţia anemiei are loc la 3-4 luni de la începerea tratamentului. Hemoliza persistă 1-2 săptămâni de la oprirea tratamentului (65).

Medicamente ca cisplatina, tetraciclina induc anemie hemolitică prin mecanism de adsorbţie, în timp ce medicamente ca: levodopa, procainamidă, tolmetină induc anemie hemolitică prin producerea de autoanticorpi (3).

Alte medicamente cum ar fi citostaticele, cloramfenicolul, dapsona medicamentele cu nucleu beta-lactamic, fenilbutazona, indometacinul, fenacetina, aspirina, captoprilul, enalaprilul produc anemie, dar de tip aplastic, acţionând direct la nivelul măduvei hematogene în administrare îndelungată.

Scanned with OKEN Scanner

Agranulocitoza. Medicamentele pot induce agranulocitoză (neutropenia) atât prin supresia măduvei hematogene, cât şi prin mecanism imun. Mecanismul imun nu este bine cunoscut. O serie de anticorpi care se presupune că ar distruge granulocitele au fost descoperiţi şi la indivizii care nu primeau medicamentele respective. Neutropenia apare frecvent la 6-10 zile de la iniţierea tratamentului. Neutropenia se asociază cu stare generală alterată, febră, artralgii. Oprirea medicaţiei inductoare duce la revenirea la valori normale a neutrofilelor în 5-10 zile, dar uneori poate dura mai multe săptămâni sau chiar luni de zile. Readministrarea medicamentelor inductoare poate dezvolta o neutropenie acută care se instalează în 24-48 de ore. Cele mai cunoscute medicamente care induc neutropenia sunt: sulfonamidele, sulfasalazină, thiouracil, chinidină, procainamidă, fenitoină, penicilinele semisintetice, cefalosporinele şi sărurile de aur (3, 62, 66).

Eozinofilia. Medicamentele induc frecvent o creştere a numărului eozinofilelor sanguine. Această creştere poate să fie singulară sau asociată cu alte simptome din cursul reacţiilor de hipersensibilitate. În multe cazuri, medicamentele induc eozinofilia în absenţa altor semne clinice. De obicei eozinofilia este unul dintre primele semne ale unei reacţii de hipersensibilitate. În general, eozinofilia nu necesită întreruperea tratamentului medicamentos inductor. Unele medicamente cum ar fi digitala produc frecvent eozinofilie, dar reacţiile alergice la acest medicament sunt rare. Inducerea eozinofiliei de către medicamente pare să nu prezinte nici o legătură cu eozinofiliile cronice sau induse de alte cauze, în sensul că medicamentele nu exacerbează o eozinofilie preexistentă.

Frecvent, eozinofilia este întâlnită în cursul tratamentelor cu: săruri de aur, alopurinol, acid aminosalicilic, ampicilină, antidepresive triciclice, carbamazepină, fenitoin, sulfonamidă, vancomicină, streptomicină. Cel mai frecvent realizează eozinofilia sărurile de aur, respectiv 47% din pacienţii trataţi pentru artrită reumatoidă (3, 67).

Limfadenopatia. Afectarea ganglionilor limfatici nu reprezintă un simptom caracteristic afecţiunilor alergice. Se întâlneşte mai frecvent ca un simptom mai important în cadrul bolii serului. Ocazional, se întâlneşte în cadrul lupusului indus de medicamente. De asemenea, se poate întâlni sub forma unei adenopatii regionale în dermita de contact. În acest ultim caz, adenopatia este datorată în cea mai mare parte a cazurilor reacţiilor inflamatorii sau infecţiei supraadăugate fără să fie un simptom tipic al reacţiilor de hipersensibilizare întârziată. Adenopatia însoţită de rash şi afectarea organelor interne se întâlneşte şi constituie totodată un simptom important al sindromului de hipersensibilitate la medicamente (68, 69).

Bibliografie

1. LEVENSON D.H., ARNDT K.A., STERN R.S., Cutaneous manifestation of adverse drug reaction, Immunol. Allergy Clin. North Am., 1991, 2(3), 493-508.
2. BELTRANI V.S., Cutaneous manifestations of adverse drug reactions, Immunol. Allergy Clin. North Am., 1998, 18(4), 867-888.
3. DeSWARTE R.D., PATTERSON R., Drug Allergy in Allergic Diseases Diagnosis and Management, Editor R. Patterson, Ed. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, New York, Fifth Edition, 1997, 17, 317-412.

Scanned with OKEN Scanner

4. FORSEA D., Semiologia morfo-clinică a leziunilor cutanate, în: Colţoiu Al., Tratat de dermato-venerologie, Edit. Medicală, Bucureşti, 1986, vol. 2, 285-380.
5. MATEESCU DESPINA, Imunopatologie cutanată, în: Colţoiu Al. Tratat de dermatovenerologie, Edit. Medicală, Bucureşti, 1986, vol. 2, 7, 285-380.
6. AUSTEN K.F., Diseases of immediate type hypersensitivity, In: Harrison's Principles of Internal Medicine, Editors Fauci A.S., Braunwald E. et al, Ed. McGraw-Hill, New York, St. Louis, 1998, 310, 1 860-1 866.
7. BUCUR GH., Mică enciclopedie. Boli dermato-venerice, Edit. Ştiinţifică şi Enciclopedică, Bucureşti, 1987, 444-445.
8. FAUCI A.S., The vasculitis syndromes, In: Harrison's Principles of Internal Medicine, Editors: Fauci A.S., Braunwald E. et al, Ed. McGraw Hill, New York, St. Louis, 1998, 310, 1 860-1 866.
9. JANNETTE J.C., FALK R.J., Small-vessel vasculitis, New Engl. J. Med., 1997, 337, 1 512-1 522.
10. MERKEL P.A., Drug associated with vasculitis, Curr. Opin. Rheum., 1998, 10, 45-50.
11. BREATIACI S.M., HINTER H., Réactions cutanées médicamenteuses, Editor Richert B., Ed. Arnette Frace, 1993, 3, 41-133.
12. TONNESEN M.G., HARRIS T.J., WINTROUB B.V. et al, Erythema multiforme microvascular damage and infiltration of lymphocytes and basophils, J. Invest. Dermatol., 1983, 80, 282-289.
13. CORREIA O., DELGADO L., RAMOS J.P. et al, Cutaneous T-cell recruitment in toxic epidermal necrolysis further evidence of CD8+ lymphocytes involvement, Arch. Dermatol., 1993, 129, 466-472.
14. RASMUSSEN J.E., Erythema multiforme. Should anyone care about the standards of care?, Arch. Dermatol., 1995, 131, 726-729.
15. PATTERSON R., CHERIYAN S., Stevens-Johnson syndrome and erythema multiforme, In: Allergic Diseases Diagnosis and Management, Editor Roy Patterson, Ed. Lippincott Raven Publ., Philadelphia, 1997, 16, 311-316.
16. REVUZ J., Toxic epidermal necrosis. Clinical findings and prognosis factor in 87 patients, Arch. Dermatol., 1987, 123, 160-165.
17. STERN R.S., CHAN H.L., Usefulness of case report literature in determining drug responsible for toxic epidermal necrolysis, J. Am. Acad. Dermatol., 1989, 21, 317-322.
18. SEHGAL V., SRIVASTAVA G., Exfoliative dermatitis. A prospective study to 80 patients, Dermatologyca, 1986, 173, 278-284.
19. KOKKIY W., KEYOUMARS S., Fixed drug eruptio, Arch. Dermatol., 1984, 120, 520-226.
20. HARI V., URWYLER A., HURNI M. et al, Distinct serum cytokine level in drug and measles induced exantema, Int. Arch. Allergy Immunol., 1999, 120(3), 225-229.
21. REVUZ J.E., ROUJEAU J.C., Advance in toxic epidermal necrolysis, Seminars y cutaneous medicine and surgery, 1996, 15(4), 258-266.
22. WOLKENSTEIN P., CHOSIDOW O., FLECHET M.L. et al, Patch testing in severe cutaneous drug reactions including Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis, Contact Dermatitis, 1996, 35(4), 234-236.
23. ALAKO K., Topical provocation of fixed drug eruption. A study of 30 patients, Contact Dermatitis, 1994, 31(1), 25-27.
24. JOLEA I.O., Dermatovenerologie clinică, Editura Scrisul Românesc, Craiova, 2000, 226-233.
25. BRENNER S., BIALY-GOLAN A., ANHALT G.J., Recognition of pemphigus antigens in drug induced pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus, J. Am. Acad. Dermatol., 1997, 36, (6 PE 1), 919-923.
26. MILLARD T.R., SMITH H.R., BLACK M.M., BARKER J.N., Bullous pemphigoid developing during systemic therapy with chloroquine, Clin. Exp. Dermatol., 1999, 24(4), 263-265.
27. CEROTHNI Ph., RICCI C., GUGGISBERG D. et al, Drug-induced linear IgA, bullous dermatosis probably induced by furosemide, J. Am. Acad. Dermatol., 1999, 41, 13-105.
28. COMBEMALE P., GAVAUD C., COZZANI E. et al, Dermatose a IgA linéaire (DIAL) in suite par pénicilline G., An. Dermatol. Vénérol., 1993, 120, 847-848.
29. TRANVA A., PEZEN D.S., MEDENICA M. et al, Interleukin 2 associated linear bullous dermatosis, J. Am. Acad. Dermatol., 1996, 35(Spt 2), 865-867.
30. BIALY-GOLANA, BRENNEN S., Penicillamine-induced bullous dermatoses, J. Am. Acad. Dermatol., 1996, 38(Spt1), 732-742.
31. HERTL M., JUGERT F., MERK H.F., CD8+ dermal T cell from sulphamethoxazole induced bullous exantem proliferate in response to drug modifier liver microsomes, Br. J. Dermatol., 1996, 132(2), 215-220.
32. McCARTO B.E., LAMEY P., Lichen planus-specific antigen in oral lichen planus and oral lichenoid drug eruption. Oral Surg., Oral Med., Oral Pathol., 2000, 89(5), 585-587.

Scanned with OKEN Scanner

33. HERTL M., BOHLE H., JUGERT F. et al, Predominance of epidermal CD8+ T lymphocytes in bullous cutaneous reactions caused by beta-lactam antibiotics, J. Invest. Dermatol., 1993, 10(6), 794-799.
34. KULOZIK M., POWEL S.M., CHERRY C. et al, Contact sensitivity in community based leg ulcer patients, Clin. Exp. Dermatol., 1988, 13, 82-84.
35. GOH CI., Contact sensitivity to topical medicaments, Int. J. Dermatol., 1989, 28, 25-28.
36. STORRS F.J., Contact dermatitis caused by drugs, Immunol. Allergy Clin. North Am., 1991, 11(3), 509-523.
37. HOGA D.J., MAIBACH H.I., Adverse dermatologic reactions to transdermal drug delivery systems, J. Am. Acad. Dermatol., 1990, 22, 811-814.
38. EMMETT E.A., Drug photoallergy, Int. J. Dermatol., 1978, 17, 370-379.
39. EPSTEIN J.H., WINTROUB B.V., Photosensitivity due to drug, 1985, 30, 42-49.
40. ROSENOW E., Drug induced pulmonary disease, In: Murray J.F., Nadel. J.A., Textbook of Respiratory Medicine, Philadelphia, W.B. Saunders, 1988, 1 681-1 702.
41. COOPER J., ZITNIK R., MATHAY R., Mechanism of drug induced pulmoary disease, Anu. Rev. Med., 1988, 39, 395-405.
42. OBERMILLER T., LUKSHMIARAYAN S., Drug-induced hypersensitivity reaction in the lung, Immunol. Allergy Clin. North Am., 1991, 3, 575-591.
43. PĂUN RADU, Pneumopatii interstiţiale fibrozante, În: Tratat de Medicină Internă, Edit. Medicală, Bucureşti, 1983, 18, 546-560.
44. MARTIN W.J., ROSENOW E.C., Amiodarone pulmonary toxicity, Chest, 1988, 93, 1 067-1 078.
45. MANICARDI V., BENINI G., BOSSINI P., Low dose amiodarone-induced pneumonitis evidence and immunologic pathogenic mechanism, Am. J. Med., 1989, 86, 134-142.
46. BRASHEAR R.E., Effects of heroine, morphine, methadone and propoxyphene of the lung, Sem. Resp. Med., 1980, 2, 59-69.
47. ANDERSE B.S., LUA M.A., YEE C., Fatal pulmonary failure complicating high dose cytosine-arabinoside therapy in acute leucemia, Cancer, 1990, 65, 1 079-1 085.
48. TRAVIS W., KALAGER M., BOBIN H. et al, Hypersensitivity pneumotorasis and pulmonary vasculitis with eosinophilia in a patient taking an L-triptophan preparation, Ann. Intern. Med., 1990, 112, 301-303.
49. RADU PĂUN, Astmul bronşic, În: Tratat de medicină internă, Edit. Medicală, Bucureşti, 1983, 5, 257-275.
50. McFADDE E.R. Jr., Asthma, In: Harrison's Principles of Internal Medicine, Eds. Fauci A.S., Braunwald E. et al. Ed. McGraw-Hill, New York, St. Louis, 14-th edition, 1998, 252, 1 419-1 429.
51. MECKER D.P., WIDEMA H.P., Drug-induced bronchospasm, Clin. Chest Med., 1990, 1, 163-172.
52. TOOGOOD J.H., Risk of anaphilaxis in patient receiving betablocker drugs, J. Allergy Clin. Immunol., 1988, 81, 1-10.
53. GOLDFARB G., SIMON R.A., Provocation of sulfite sensitive asthma, J. Allergy Clin. Immunol., 1984, 73, 135-139.
54. WILLSON R.A., The liver, its role in drug biotransformation and as a target of immunologic injury, Immunol. Allergy Clin. North Am., 1991, 11(3), 555-571.
55. ZIMMERMANN H.J., LEWIS J.H., Drug induced cholestasis, Med.Toxicol., 1987, 2, 112-119.
56. SHERLOK S., Drugs and the liver in diseases of the liver and biliary system, Boston Blackwell Scientific Publication, 1989, 372-373.
57. KNOBLER H., LEVIY I.S., GAVISH D. et al, Quinidine induced hepatitis. A common and reversible hypersensitivity reaction, Arch. Intern. Med., 1986, 146, 526-532.
58. PORILE J.L., BAKRIS G.L., GARELLA A., Acute interstitial nephritis with glomerulopathy due to nonsteroidal antiinflamatory agent, J. Clin. Pharmacol, 1990, 30, 468-473.
59. KOUNIS N.G., ZAVRAS G.M., SOUFRAS G.D., Hypersensitivity miocarditis, Ann. Allergy, 1989, 62, 71-76.
60. STRICKER R.B., SHUMAN M.A., Quinidine purpura evidence that glycoprotein V is a target platelet antigen, Blood, 1986, 67, 1 377-1 382.
61. CHONG B.H., FAWAZ I., CADE J. et al, Heparin induced trombocytopenia studies with new molecular weight heparinoid, org. 10172, Blood, 1998, 73, 1 542-1 546.
62. ROSSE W.H., BUNN F., Hemolitic anemias and acute blood loss, In: Harrison's Principles of Internal Medicine, Eds. Fauci A.S., Braunwald E. et al, Ed. McGraw-Hill, New York, St. Louis, 1998, 109, 659-670.
63. SULAMA A., MUELLER-ECKHARDT C., On the mechanism of sensitization and attachment of antibody to RBC in drug induced immune hemolytic anemia, Blood, 1987, 69, 1 006-1 010.

Scanned with OKEN Scanner

64. SWANSON M.A., CHANMOUGAN D., SWARTS S., Immunohemolytic anemia due to antipenicilin antibodies, New Engl. J. Med., 1966, 274, 178-183.
65. WORLEDGE S.M., CAISTAIRS K.C., DACIE J.V., Autoimmune hemolytic anemia associated with alfa metyl dopa therapy, Lancet, 1966, 2, 135-136.
66. VINCENT P.C., Drug-induced aplastic anemia and granulocitosis incidence and mechanism, 1986, 31, 52-56.
67. SPRY C.J.F., Eosinophilia and allergic reaction to drugs, Clin. Hematol., 1980, 9, 521-525.
68. BOCQUET H., BAGOT M., ROUJEAU C., Drug-induced pseudolymphoma and drug hypersensitivity syndrome (drug rash with fosinophilin and systemic symptoms: DRESS), Seminars cutaneous medicine and surgery, 1996, 15(4), 250-257.
69. CALLOT V., JOUJEAU J.C., BAGOT M. et al, Drug induced pseudolymphoma and hypersensitivity syndrome. Two different clinical entities, Arch. Dermatol., 1996, 138, 1 315-1 321.
70. BONNET BLANC J.M., Drug hypersensitivity syndrome, Dermatology, 1993, 187, 84-85.
71. SUZUKI Y., IANGI R., AONO T. et al, Human herpes virus 6 infection as a risk factor for the development of severe drug induced hypersensitivity syndrome, Arch. Dermatol., 1998, 134, 1 108-1 111.

6. METODE DE INVESTIGARE A REACŢIILOR ALERGICE LA MEDICAMENTE

Investigaţiile biologice în alergologie trebuie să răspundă la o triplă întrebare: 1) care este agentul (alergenul) care a provocat simptomatologia clinică prezentată; 2) dacă simptomatologia clinică este de natură alergică; 3) în sensul mai larg dacă pacientul, sau un grup de indivizi pot deveni sensibilizaţi la alergenul (alergenele) respectiv dezvoltând o reacţie alergică la contactul (administrarea) cu acest alergen. Dacă al treilea răspuns are o valoare orientativă, prognostică, primele două răspunsuri au o valoare imediată, în special pentru terapia reacţiei alergice dar şi pentru a scoate bolnavul de sub acţiunea agentului cauzal. În cele mai multe cazuri, răspunsul la primele două întrebări se întrepătrund neputându-se stabili o distincţie netă între cele două răspunsuri.

În general, orice investigaţie biologică sau de laborator se desfăşoară în urma unei investigaţii anamnestice şi clinice minuţioase. În cazul investigaţiilor biologice efectuate în bolile alergice anamneza sau istoricul bolii în special circumstanţele în care au apărut simptomele clinice trebuie făcută cu o minuţiozitate extremă. Datele obţinute prin anamneză şi în parte din examenul clinic vor orienta în mod esenţial tipul investigaţiilor biologice. Mai mult, rezultatele obţinute din probele biologice se vor interpreta numai în contextul circumstanţelor de producere a simptomelor clinice depistate prin intermediul anamnezei extrem de amănunţite. Desigur, acest principiu este valabil atât în bolile alergice cât şi în oricare altă afecţiune dar în cazul bolilor alergice are o importanţă deosebită. Altfel spus, interpretarea şi acordarea unei semnificaţii diagnostice investigaţiilor biologice se face numai în funcţie de datele anamnestice. În multe cazuri neconcordante între datele anamnestice şi rezultatele probelor biologice face ca valoarea acestora din urmă să fie extrem de limitată, necesitând de multe ori o reinterpretare atât a anamnezei, cât şi a rezultatelor testelor biologice.

Investigaţiile biologice în cazul bolilor alergice se pot grupa în două categorii: Investigaţii biologice specifice bolilor alergice şi investigaţii biologice generale care se efectuează atât în bolile alergice cât şi într-o serie de boli fără mecanism alergic sau imun.

Scanned with OKEN Scanner

Investigaţiile alergice specifice urmăresc aşa cum am prezentat identificarea mecanismului alergic al unor simptome clinice şi a factorului cauzal (alergenul). În general aceste teste urmăresc să evidenţieze elementele unui răspuns imun specific la un anume alergen identificat sau presupus cu mare probabilitate prin anamneză. Astfel de principiu se încearcă identificarea anticorpilor de tip IgE specifici la alergenul căutat sau a clonelor de limfocite T auto-reactive la alergenul respectiv. În multe cazuri, dacă nu se pot identifica direct, aceste elemente se încearcă să se determine indirect prezenţa lor prin efectele clinice care se produc la administrarea substanţelor ce se presupun că ar reprezenta alergenul căutat. Testele specifice se împart la rândul lor în două categorii după modul de efectuare: teste in vivo şi teste in vitro.

6.1. Teste in vivo

Acest tip de teste nu evidenţiază direct prezenţa anticorpilor IgE specifici sau a clonelor de limfocite T specifice, ci evidenţiază prezenţa anticorpilor anti IgE specifici sau a limfocitelor T specifice la nivelul unuia dintre organele-ţintă ale reacţiilor imune, respectiv pielea sau mucoase.

Aceste teste cuprind testele cutanate propriu-zise, Patch-testul şi testele de provocare. Testele respective se aplică pentru majoritatea alergenelor cunoscute, inclusiv a medicamentelor. Interpretarea şi valoarea acestor teste este variabilă depinzând de mai mulţi factori unul dintre cei mai importanţi fiind natura alergenului.

Teste cutanate. Acest tip de teste constă în introducerea în piele, printr-o tehnică reproductibilă şi printr-un traumatism minim, a alergenului şi urmărirea reacţiei cutanate care se constituie în urma contactului alergenului cu unele structuri imune din organismul-gazdă (1).

Modul de introducere a antigenului în piele este variabil, existând mai multe metode care dau şi denumirea testului cutanat: scarificare, abraziune, înţepare *(prick)* sau administrare (injectare intradermică). Datorită reacţiei nespecifice care apare s-a renunţat la administrarea antigenului prin scarificare sau abraziune folosindu-se numai administrarea prin înţepare sau prin injectare intradermică (2).

Atât prick-testul, cât şi testarea intradermică (ca şi scarificarea sau abraziunea) pun în evidenţă o reacţie alergică de tip imediat (reacţie de hipersensibilitate de tip I) respectiv prezenţa anticorpilor de tip IgE specifici la alergenul administrat situaţi pe mastocitele şi bazofilele din piele. Dacă aceşti anticorpi specifici există se vor cupla cu alergenul respectiv şi vor determina apariţia într-un timp scurt a unei reacţii cutanate vizibile. De fapt se încearcă reproducerea unei reacţii alergice de tip I, la administrarea unui alergen cunoscut pe suprafaţa de piele redusă la câţiva mm.

6.1.a Prick-testul

A fost iniţial propus de Lewis şi Grant în 1924, dar s-a răspândit după 1970 după îmbunătăţirile aduse de Pepys (1, 3). Prick-testul se execută aplicând o picătură din extractul alergenic după care se penetrează tegumentul cu un ac

Scanned with OKEN Scanner

hipodermic (calibru 25-26) trecând acul prin picătura de extract alergenic sub unghi de 60-70° față de suprafața pielii (ușor înclinat față de o perpendiculară dusă pe suprafața pielii. Înțeparea pielii nu trebuie să producă sângerare. Reactivitatea deosebită a pielii, variabilă de la individ la individ necesită efectuarea unor teste de control cu care se compară reacțiile cutanate apărute la prick-teste. Astfel, se efectuează un prick-test în care în locul picăturii de lichid care conține alergenul, se pune pe suprafața pielii o picătură de diluant respectiv diluantul în care a fost încorporat alergenul. Mai puțin corectă este folosirea serului fiziologic. Acest prick-test reprezintă martorul negativ unde nu trebuie să apară nici o reacție cutanată. În condițiile de reactivitate cutanată redusă (de cele mai multe ori datorită medicației) reacția la prick-test poate să nu apară. Pentru a putea aprecia reactivitatea pielii se efectuează un martor pozitiv respectiv un prick-test cu histamină utilizându-se soluția de histamină fosfat (2,7 mg/ml) echivalent a 1mg/ml histamină bază.

În urma testării prin prick-test la un alergen, apare la nivelul pielii o reacție constând într-o papulă și o zonă de eritem care de obicei înconjoară uniform locul interpretării. Această reacție apare de obicei în maximum 30 de minute. Reacția cutanată semnificativă clinic este papula (care se și măsoară) fără eritemul înconjurător (6). Pentru ca reacția cutanată apărută după prick-test să fie considerată pozitivă trebuie să îndeplinească anumite criterii. Astfel, Pepys consideră că în condițiile unui martor complet negativ (fără nici o reacție cutanată) testarea este pozitivă dacă apare o papulă de 1-2 mm cu eritem și prurit. Această testare pozitivă reprezintă un răspuns imunologic, dar nu neapărat un răspuns clinic major, sau o alergie cu manifestări clinice. Un diametru mare al papulei de peste 3 mm (sau o arie de 7 mm^2) indică o mare posibilitate de reacție alergică cu manifestări clinice la administrarea alergenului respectiv, practic pacientul este alergic la acest alergen. Un alt criteriu ar fi raportul între mărimea papulei induse de alergen și mărimea papulei indusă de martor (1, 3, 4).

Alte puncte de vedere consideră că reacțiile în care diametrul este de sub 5 mm este discutabilă având o semnificație redusă (2, 5). S-au folosit chiar și determinarea mărimii papulei cu ajutorul ultrasunetelor stabilindu-se nu numai mărimea diametrelor, dar și grosimea papulei. În cele mai multe cazuri, există o corelație directă între mărimea papulei (diametrul obținut la prick-test mai ales dacă este însoțit de prurit, eritem sau chiar ușoară durere) și gradul de sensibilizare a pacientului respectiv sau a reacției clinice declanșate la contactul în cantități uzuale cu alergenul respectiv (1). Semnificative ar fi reacțiile cu diametrul papulei de peste 5 mm.

Cu toate că pare extrem de simplu, efectuarea prick-testului și interpretarea rezultatelor obținute prezintă numeroase dificultăți în practica clinică.

În primul rând, pentru ca testarea să fie corectă, trebuie luate mai multe măsuri de precauție. Trebuie evitate o serie de evenimente (Tabelul 24).

Deși trebuie luate măsuri de precauție și interpretarea este uneori dificilă, prick-testul reprezintă un mijloc important de diagnostic în alergologie. Este un test cu sensibilitate și specificitate foarte bune, nedepășite de alte teste, se execută rapid, cu un preț de cost redus. Are o mare reproductibilitate fiind influențat, dar nu semnificativ de o serie de factori ca: vârstă, rasă, locul unde se aplică pe piele, ritmul circadian, o serie de condiții patologice ca: neoplazii, insuficiență renală cronică, inclusiv pacienții dializați, nefropatia diabetică. Numeroase

Scanned with OKEN Scanner

medicamente administrate cu 12-24 de ore înaintea testului pot produce în cele mai multe cazuri o scădere a reactivității cutanate. Cel mai frecvent scad reactivitatea cutanată antihistaminicele anti H1 (administrate cu 1-10 zile înainte de test); ketotifenul (5 zile de la administrare), imipramina (10 zile de la administrare), fenotiazinele. Administrarea sistemică de corticoizi pe perioade scurte (o săptămână în doze uzuale) nu modifică reactivitatea cutanată la histamină. Curele lungi de corticoizi nu par a influența reactivitatea cutanată la histamină, dar par să afecteze răspunsul mastocitelor și bazofilelor (1). Un studiu efectuat la pacienții astmatici corticodependenți (cortizon 10-60 mg/zi) timp de 2 ani nu a influențat prick-testul efectuat cu *Dermatophagoides pteronyssimus,* efectuat comparativ cu un grup de control (1, 10). Cu toate acestea, există rețineri în utilizarea prick-testului la pacienții la care se administrează corticoterapie sistemică rețineri mai mult sau mai puțin justificate. Oricum, recomandarea ca în cazul efectuării testării cutanate la un pacient cu corticoterapie sistemică să se menționeze acest fapt odată cu rezultatul testării. Telonidina și dopamina scad reactivitatea pielii în schimb inhibitorii de enzimă de conversie cresc reactivitatea pielii la histamină (11) (Tabelul 25).

TABELUL 24

Test Prick. Precauţii şi erori (Demoli P., 1998)

Precauții
1. Testele cutanate se execută numai dacă există un medic disponibil pentru a trata reacțiile sistemice
2. Trebuie să existe trusa de urgență, inclusiv adrenalina 1% trasă în seringă
3. Atenție la pacienții care prezintă simptome clinice manifeste
4. Determinați valorile extractului alergenic folosit și stabilitatea lui
5. Fiți siguri că utilizați concentrația potrivită
6. Includeți soluțiile pentru controlul pozitiv și negativ
7. Realizați testele pe piele normală
8. Evaluați pacienții pentru demografism
9. Determinați și înregistrați medicamentele luate de pacient și timpul scurs de la ultima doză
10. Înregistrați reacția la timpul potrivit de citire
Erori
1. Testele sunt prea apropiate unul de altul, mai puțin de 2 cm și reacțiile mari pot conflua
2. Inducerea sângerării care poate conduce la reacții fals-pozitive
3. Insuficiența penetrării pielii care conduce la reacții fals-negative
4. Răspândirea soluției alergene în timpul testării sau când este absorbită

Efectuarea prick-testului reprezintă o bună siguranță pentru pacient deși s-au semnalat cazuri de reacții sistemice la efectuarea acestuia. Nu s-au semnalat reacții fatale (12). Prick-testul mai are avantajul că în cazul unei reacții sistemice poate fi parțial întrerupt prin îndepărtarea rapidă a picăturii de lichid cu extract alergenic de pe suprafața pielii bolnavului (6, 8) (Tabel 26).

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL 25

Medicamente care blochează testele cutanate la medicamente mediate IgE (Toerien A., 1999)

A. Blocanţi puternici	
Medicament	Perioada
Astemizol	5-40 zile
Clemastină	1-10 zile
Hidroxizin	1-10 zile
Ketotifen	5 zile
Clorfeniramina	0,5-3 zile
Prometazina	0,5-3 zile
Cetrizin E	1-2 zile

B. Blocanţi variabili
Imunoterapie specifică
Teofilină
Agonişti beta administraţi pe cale orală şi injectabilă
Steroizi administrabili pe cale orală

C. Non-blocanţi
Agonişti beta administraţi pe cale inhalatorie
Cromolin

TABELUL 26

Măsuri de urgenţă în cazul declanşării reacţiilor sistemice la Prick-test

- Adrenalină injectabilă 1:1000
- Oxigen
- Antihistaminice orale şi injectabile
- Hidrocortizon
- Bronhodilatatoare inhalante (ex. Ventolin, Berotec)

6.1.b Testarea intradermică

A fost descrisă de Mantoux în urmă cu mai multe decenii folosind iniţial tuberculină. Tehnica constă în introducerea extractului alergenic prin intermediul unui sevraj cu un ac de calibru 26-27, intracutanat, la nivelul dermului superior.

Dacă se injectează o cantitate de lichid cu extract alergenic cu un volum total de 0,01-0,05 ml, apare o papulă (veziculă superficială) de aproximativ 2-3 mm diametru. Timpul de apariţie este de 20-30 de minute. Pentru o introducere uşoară seringa trebuie să fie înclinată 20-30 de grade faţă de suprafaţa pielii. Citirea se face similar ca la prick-test, măsurând diametrul papulei (şi eritemului). Se efectuează un martor negativ (diluant) şi un martor pozitiv (histamină) ca şi la prick-test, iar rezultatul pozitiv se stabileşte în funcţie de aceşti martori. În cazul-

Scanned with OKEN Scanner

histaminei pentru administrarea intradermică se folosește soluția de 0,543 mmol/l. Papula care se obține în mod normal la această concentrație a histaminei este de 10-12 mm (1, 2). Alți autori consideră testul intradermic pozitiv direct la injectarea soluției care conține antigenul în cantitate de 0,02 ml; apare o zonă de eritem de 1 cm^2 cu sau fără papulă în condițiile unui martor complet negativ (7).

Există numeroase cauze de eroare care pot modifica rezultatul testului. Cele mai frecvente sunt neutilizarea unei valori standard de lichid injectat și efectuarea profundă în stratul subcutan.

Comparând prick-testul cu testul intradermic se poate spune că prick- testul este mai puțin sensibil și mai puțin reproductibil, dar mult mai specific decât testarea intradermică. Din aceste motive se recomandă ca regulă generală ca testarea intradermică să se efectueze după testarea prin prick, când acest test este negativ. Testările intradermice pot produce reacții sistemice la aproximativ 0,5% din pacienții testați. S-au semnalat și reacții fatale în timpul acestor testări (1, 2). Ca și la prick-test, perioada cea mai critică este prima jumătate de oră, dar în practică se menține pacientul sub supraveghere cel puțin o oră de la citirea rezultatului. Tratamentul anterior sau în timpul testului cu beta- blocante, inhibitori de enzime de conversie, inhibitori de monoaminoxidază, cresc riscul de reacții sistemice. În caz de reacție sistemică se injectează rapid subcutan pe celălalt braț adrenalină în soluție apoasă 1%0, până la o fiolă în funcție de amploarea reacției și ținând seama de eventualele contraindicații pe care le-ar putea avea pacientul (1). Din aceste motive în cadrul testării intradermice se folosesc mai multe diluții (până la 10 diluții; frecvent 4-5) cu care se efectuează testări intradermice până la diluția standard sau până la diluția 1/L (Tabelul 27).

TABELUL 27

Comparaţie între testul Prick şi testul intradermal (Demoly P., 1998)

	Testul Prick	Testul intradermal
Simplicitate	+++	++
Viteză	++++	++
Interpretarea reacțiilor pozitive și negative	++++	++
Disconfort	+	+++
Reacții fals-pozitive	rare	posibile
Reacții fals-negative	posibile	rare
Reproductibilitate	+++	++++
Sensibilitate	+++	++++
Specificitate	++++	+++
Detectarea anticorpilor IgE	da	da
Siguranță	++++	++
Testarea copiilor	da	dificil

Interpretarea rezultatelor testelor cutanate. Rezultatele obținute prin prick-test și testarea intradermică au o valoare deosebită. Testele cutanate au o sensibilitate foarte bună, fiind mai sensibile decât testele IgE (in vitro), dar sunt mai puțin specifice decât acestea.

Scanned with OKEN Scanner

Există numeroase situații de reacție fals-pozitivă sau fals-negativă. Reacțiile fals-negative pot fi produse de: 1) extractul alergenic folosit are o potență redusă, 2) administrarea concomitentă a unui medicament care poate influența rezultatul testării, 3) boli care diminuă reactivitatea pielii, 4) reactivitatea scăzută a pielii întâlnită la bătrâni, copii, sau în alte stări fiziologice, 5) tehnica neadecvată. Reacțiile fals-pozitive pot rezulta dintr-o reactivitate crescută nespecifică a pielii (dermografism) sau reacții de tip iritativ sau nespecifice la administrarea alergenului respectiv. Datele obținute de la martorul pozitiv sau negativ pot diminua considerabil riscul unei interpretări greșite a testelor cutanate (1, 2, 9).

Totodată un test pozitiv care presupune existența unor anticorpi de tip IgE specifici nu înseamnă că există automat o manifestarea clinică evidentă la administrarea alergenului respectiv. Astfel, în cazul unui pacient cu teste cutanate pozitive dar fără manifestări clinice, poate numai prezice simptomele clinice alergice după o perioadă mai lungă de timp (luni, ani). Acest fapt este în special valabil pentru antigenele din mediul ambiental. Un test cutanat pozitiv, singur, nu indică o sensibilitate clinică definitivă la un anume alergen (1).

Valoarea diagnostică a testelor cutanate depinde în principal de trei factori: calitatea și standardizarea alergenului, tehnica de efectuare și interpretarea rezultatelor în contextul datelor obținute din anamneză.

Luând în considerație natura alergenului cu care se efectuează testarea cutanată se poate spune că acest tip de testarea atunci când a fost efectuată cu alergene inhalatorii (praf, polen) este deosebit de fidelă, rezultatele testelor având o mare valoare diagnostică. O valoare deosebită pentru diagnostic o au și testele cutanate cu venin de himenoptere. Spre deosebire de acestea testările cutanate la alimente au valoare diagnostică extrem de redusă mai ales dacă se folosește testarea intradermală. Rezultatele au fost îmbunătățite prin introducerea alergenelor recombinante (1, 2).

6.1.c Testări cutanate la medicamente

Testarea prin prick-test sau prin intermediul administrării intradermice folosind alergene medicamentoase au o valoare variabilă în sensul că există medicamente în care aceste teste se pot efectua având o importanță clinică bine stabilită și medicamente la care testările de acest tip fie că nu se pot efectua, fie că au o valoare de diagnostic extrem de limitată sau chiar nulă.

Valoarea relativă de diagnostic a testelor cutanate la medicamente constă în faptul că în multe cazuri răspunsul imun este dirijat împotriva metaboliților medicamentului respectiv și nu a medicamentului ca atare. De asemenea, comportamentul haptenic al celor mai multor medicamente influențează în mare măsură răspunsul cutanat la testarea cutanată scăzând valoarea diagnostică a rezultatelor obținute. Medicamentele care se comportă ca alergene complexe cum ar fi miorelaxantele, barbituricele, streptokinaza, insulina, se pot testa prin intermediul testelor cutanate, după protocoale bine stabilite, valoarea diagnostică a rezultatelor fiind foarte bună. Sunt de fapt substanțe cu moleculă foarte mare, cu numeroși determinanți antigenici (13).

O altă problemă care apare la încercarea de a testa medicamentele prin teste cutanate este faptul că nu se cunosc cu precizie antigenele determinante pentru fiecare medicament, ceea ce împiedică realizarea unei standardizări

Scanned with OKEN Scanner

acceptabile. O excepție o constituie penicilina la care, se cunosc determinanții antigenici și se pot realiza truse de testare standardizate.

Desigur se poate încerca efectuarea testelor cutanate cu medicamentul cu moleculă mică în forma (concentrația) în care este folosit în mod curent. În acest caz, în afară de precauțiile care trebuie luate pentru efectuarea corectă a testelor cutanate, se recomandă ca testarea să se facă după 4-6 săptămâni de la reacția alergică clinic manifestă la medicamentul respectiv, trebuie să se cunoască o serie de date cum ar fi: modul de răspuns imunologic al organismului respectiv, modul de răspuns nespecific al pielii la contactul cu medicamentul în stare pură (uzuală), reacțiile biologice ale medicamentului la nivelul pielii (13). În acest caz rolul testărilor-martor devine foarte important. Dar, în unele cazuri, testarea -martor trebuie făcută la alt individ considerat normal. Astfel, neexistând o standardizare a determinanților antigenici ai medicamentului administrarea acestuia în stare pură sau într-o anumită concentrație realizează un răspuns pozitiv/papulă de anumite dimensiuni, care nu se întâlnește la alți subiecți considerați normali. Se poate considera în acest caz că există un risc semnificativ ca la readministrarea acestui medicament să se producă o reacție alergică de tip I. Există însă un grad mare de relativitate la acest tip de testare. Trebuie ținut seama de faptul că numeroase medicamente în stare pură sunt iritante pentru piele, deci o reacție iritativă se va întâlni și la pacienții testați și la martorul considerat sănătos, fiind deci o falsă reacție pozitivă.

Se consideră că sensibilitatea și valoarea predictivă a testărilor cutanate la medicamente variază în funcție de natura medicamentului. Demoly și colab. (14) consideră că sensibilitatea și valoarea predictivă este excelentă pentru penicilină, curara, seruri heterologe, enzime, vaccinuri, bună pentru hormoni, chinolone, tiopenthal, mijlocie pentru protamină și opiacee, și proastă pentru anestezice locale, paracetamol, sulfamide, produse de contrast iodate, antiinflamatoare nesteroide. Cefalosporina și alte antibiotice au o sensibilitate și valoare predictivă mai puțin cunoscută, sau aproape necunoscută. Alte studii încearcă să ofere modele practice de testare cutanată a medicamentelor oferind câteva încercări de a standardiza diluțiile cu care se efectuează testarea. Se folosește medicamentul direct așa cum se găsește în forma comercială sau diluat. Nu se folosesc produși de degradare sau preparate care să cuprindă numai determinanți antigenici (15).

Astfel, în cadrul prick-testului se recomandă ca în cazul în care reacția inițială a fost de tip urticarian (sau edem Quincke), prick-testul să se facă pornind de la diluții de 10^{-3}, 10^{-2}, 10^{-1}, apoi testarea să se facă cu medicamentul în stare pură (sau forma comercială). Citirea se face la 20 de minute. Reacția este considerată pozitivă atunci când papula obținută la testare este mai mare ca cea de la martorul negativ (soluție salină 9%). Alte puncte de vedere consideră testul pozitiv atunci când papula are un diametru cel puțin dublu față de diametrul martorului negativ. Pentru reacțiile de tip întârziat se mai face o citire la 24 de ore. Diluțiile medicamentului de testat prin prick-test s-au făcut în felul următor: dacă este pulbere testarea s-a făcut din preparatul în stare pură sau diluat 30% în apă și în "petroleum". Dacă este lichid, preparatul a fost testat natural sau în diluție 30% în apă. În cazul testării intradermice, sunt respectate următoarele reguli: diluția a fost preparată în concentrații succesive la un interval de timp de până la 2 ore de la administrare. Pacienții au fost spitalizați 24 de ore după administrare, cu posibilitate de reanimare și de monitorizare a tensiunii arteriale. S-au folosit

Scanned with OKEN Scanner

soluţii de 10^{-4}, 10^{-3},10^{-2}, 10^{-1} şi în unele cazuri medicamentul ca atare. Intradermoreacţia s-a făcut pe suprafaţa exterioară a braţului introducându-se un volum mic de 0,04 ml, producând o papulă de 4-6 mm diametru. Controlul negativ s-a făcut cu ser fiziologic. Citirea s-a făcut la 30 de minute. Reacţia pozitivă s-a considerat atunci când papula a depăşit un diametru de 10 mm. S-a început cu diluţia de 10^{-4} şi dacă reacţia a fost negativă s-a repetat la intervale de 30 de minute cu celelalte diluţii până se obţine reacţia pozitivă sau se testează medicamentul în stare pură. Citirea s-a repetat la 24 de ore. Autorii consideră că administrarea intradermică se face numai după ce prick-testul este negativ. Cu cât reacţia clinică la medicamentul respectiv a fost mai amplă sau a pus în pericol viaţa pacientului, cu atât diluţiile folosite trebuie să fie mai multe administrând deci o cantitate mai mică de medicament. Volumul de 0,04 ml este suficient de sigur pentru a nu avea reacţie clinică în timpul testării şi pentru ca reacţia cutanată să fie reproductibilă.

Deşi folosite în clinică valoarea diagnostică a acestor teste rămâne limitată. Se pare că există o disociere între sensibilitatea acestor teste care în unele cazuri poate să fie acceptabilă şi valoarea diagnostică ce poate să fie redusă. Un test negativ efectuat cu un medicament în forma comercială nu înseamnă întotdeauna absenţa unei sensibilizări la medicamentul respectiv cu absenţa declanşării unei reacţii alergice la administrarea medicamentului (16).

Experienţa noastră la acest tip de testări efectuate în special la xilină, prin diluţii repetate din soluţia comercială, a putut da un rezultat cert (pozitiv sau negativ), în aproximativ o treime din cazuri. Rezultatele au fost interpretate ulterior în contextul datelor obţinute din anamneză. În celelalte cazuri, fie am fost nevoiţi să întrerupem testarea datorită apariţiei unor simptome clinice, fie rezultatele negative la testare erau total neconcordante cu datele din anamneză. Fie reacţia locală nu a putut fi interpretată. În unele cazuri psihicul bolnavului ca şi motivaţia efectuării testării au un rol important. Oricum testările cutanate nu sunt lipsite de risc şi trebuie bine evaluat raportul risc/beneficiu pentru fiecare caz în parte.

Testarea la penicilină. Penicilina reprezintă unul dintre puţinele medicamente în care se cunoaşte bine modul de degradare şi determinanţii antigenici ceea ce permite ca testele cutanate să se efectueze cu alergene standardizate, având o valoare diagnostică deosebit de importantă.

Se cunoaşte foarte bine că inelul beta-lactamic al penicilinei se leagă covalent prin intermediul grupărilor amidice cu grupările amino din poziţia epsilon a lizinei din proteinele serice sau membranale. Rezultă un complex cu o configuraţie antigenică bine cunoscută şi bine individualizată denumită determinant major sau determinant peniciloilic. Este denumit determinant major deoarece 95% din moleculele de penicilină sunt ireversibil legate în acest mod. Această reacţie apare la penicilina bază (benzilpenicilina) şi teoretic la toate penicilinele semisintetice (13). Pentru testare cutanată, determinantul major este conjugat cu polilizina rezultând un produs, alfa-benzil-d-peniciloil polilizină, care este prezentat în soluţie de 6×10^6 mol/l (PPL) care constituie preparatul comercial pentru testarea cutanată. Cuplarea determinantului major cu polilizina creşte sensibilitatea pentru a detecta moleculele de IgE specifice faţă de determinantul major simplu de 4-5 ori (17). Ceilalţi metaboliţi ai penicilinei reprezintă 5% sau mai puţin din penicilina administrată şi împreună cu penicilina G sunt denumiţi colectiv ca determinant minor *(minor determinant mixture-MDM).* Printre determinanţii minori folosiţi la testări cutanate sunt: (alfa-benzil-d-) penicilat; (alfa-benzil-d)-

Scanned with OKEN Scanner

peniciloilamină; benzil-peniciloil-N- propilamină şi (alfa-benzil-d)- peniloat. În soluţii pentru testarea cutanată peniciloatul şi peniloatul sunt folosite în concentraţii de la 0,1 la 2 x 10^2 mol/L, iar penicilina G potasică (benzil-d-penicilină) este folosită în concentraţii de la 4000 la 10 000 U/mL respectiv 1-la 2 x 10^2 mol/L. Cu excepţia peniclinei G compoziţia determinantului minor în trusele de testare comerciale este nestandardizată datorită instabilităţii în soluţie a penciloatului şi peniloatului.

În general, în condiţii clinice obişnuite testarea cu determinantul minor al penicilinei nu este o determinare de rutină (17, 18, 19) (Fig. 10).

Testarea propriu-zisă se face respectând regulile generale ale testărilor cutanate. Ca regulă generală se efectuează întâi prick-testul şi, în caz că este negativ, se face testarea intradermică. Este însă importantă prima diluţie cu care se efectuează primul test. Orientativ se poate spune că la pacienţii care prezintă în istoric reacţii la penicilină sau se presupune că au fost la penicilină, mai ales dacă sunt de tipul urticariei, edemului Quincke sau şocului anafilactic concentraţia de substanţe administrate la testare să fie cât mai mică (respectiv o diluţie înaltă, chiar şi o unitate internaţională de penicilină dacă este cazul). După această primă administrare, se efectuează testarea din diluţiile următoare până la obţinerea pozitivităţii. În caz că prick-testul este negativ se trece la testarea intradermică. S-a încercat testarea la interval de 20-30 de minute cu 5 sau 6 tipuri de diluţii de antigen (determinant major în special) (17). Alte studii, autori recomandă de rutină trei diluţii pentru prick-test urmate de testarea intradermică a altor trei diluţii în ordine descrescătoare (20), sau concentraţie normală pentru prick-test urmată de trei concentraţii crescătoare pentru testarea intradermică (21).

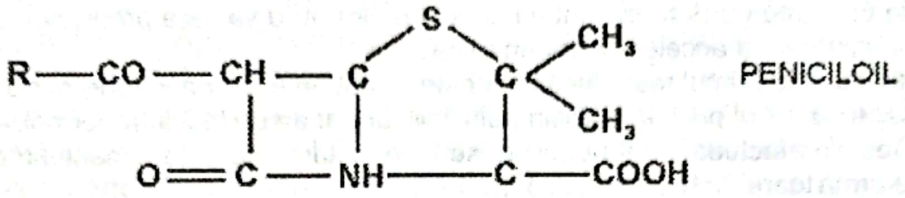
Un studiu în care se realizează testarea cutanată atât în determinantul minor, cât şi cu cel major este realizat de Gadde şi colab. (22) pe 5063 de pacienţi, cei mai mulţi cu boli cu transmitere sexuală (Tabelul 28).

S-a utilizat iniţial prick-testul şi apoi testarea intradermică, folosindu-se mai multe diluţii începând cu 10^4. Administrarea intradermică s-a făcut cu un ac de seringă de grosimea 25-27 (seringă pentru injectarea tuberculinei). S-a injectat un volum care a dus la formarea unei papule cu dimensiunea exact măsurată de 2-3 mm (0,02-0,03 mL). O papulă de 5 mm sau mai mare - măsurată la 20 de minute de la injecţie - a fost considerată test pozitiv, eritemul nefiind măsurat. În marea majoritate a cazurilor, trusele de testare atât pentru determinanţi majori cât şi pentru determinanţi minori, indică cantitatea de lichid care trebuie injectată, diluţia respectivă ca şi mărimea papulelor la testare la martorul pozitiv sau negativ şi timpul la care trebuie făcută citirea. Testul a fost pozitiv în 7,1% din 776 de indivizi cu antecedente de alergie la penicilină şi în 1,7% din 4287 de pacienţi fără antecedente de reacţie la penicilină.

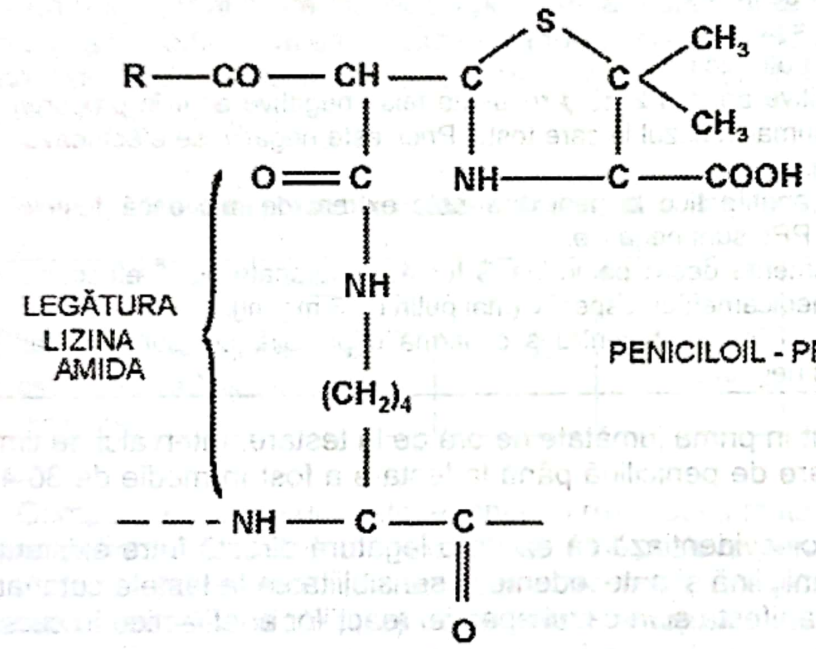
Se pune problema care este riscul de apariţie al unei reacţii alergice în timpul testării cutanate la penicilină. S-au descris până în prezent trei reacţii fatale în timpul testării (prick-test sau administrare intradermică) (18). Câteva studii dau o imagine asupra acestui risc. Astfel, Brown şi colab. (23), utilizând o singură injecţie intradermală cu PPL, semnalează patru reacţii: în trei cazuri prurit şi urticarie, şi într-un caz bronhospasm la 1171 de pacienţi cu test pozitiv. Alt studiu utilizând iniţial prick-testul şi apoi administrarea intradermică a PPL (6 X 10^{-15} mol/L) şi penicilină G ca derminant minor 10.000 UI/ml semnalează la 412 pacienţi cu test pozitiv la doi dintre ei urticarie şi angioedem şi unul cu reacţie

Scanned with OKEN Scanner

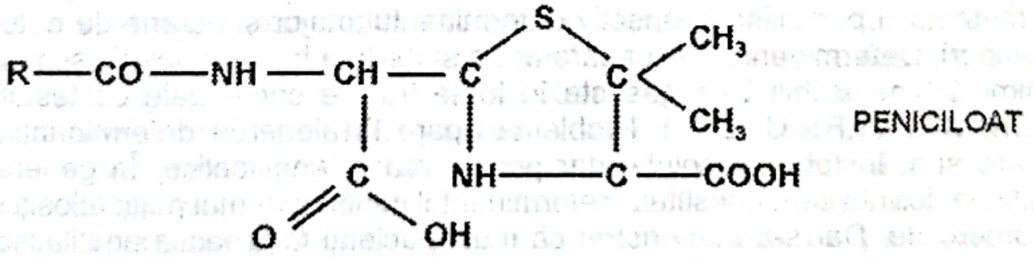
anafilactică (21). Mai recent, Gadde și colab. (22) citează reacții în 13 cazuri din 128 de pacienți cu test pozitiv (la determinantul major și minor) care au constat în reacție urticariană și prurit în 8 cazuri, reacție anafilactică în 4 cazuri.



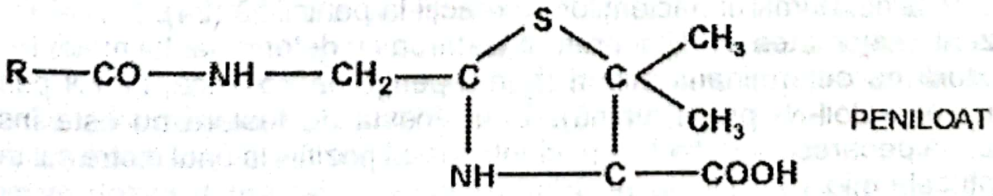
PENICILOIL



PENICILOIL - PROTEINA



PENICILOAT



PENILOAT

Fig. 10 - Structura clinică a principalilor metaboliți ai Penicilinei.

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL 28

Testare cutanată la penicilină (Porter P.C., 1994)

1. Testele cutanate cu determinantul minor şi major au o valoare predictivă pentru reacţiile imediate şi accelerate la penicilină.
2. Prick-testul este primul test efectuat şi este urmat de testarea intradermică.
3. Se începe cu testul prick la polilisin peniciloil urmat de un test intradermal.
4. Dacă testele efectuate sunt negative, se face testarea cu determinantul major în diluţiile următoare: 1:1000 1:100, 1:10
5. Rezultate
   O papulă de 0-3 mm = negativ
   3-5 mm = echivoc
   5-10 mm = pozitiv
   10 mm = puternic pozitiv
6. Rezultate fals- pozitive apar în 27% şi rezultate fals - negative apar în proporţie mai mică de 1%. Numai în cazul în care testul Prick este negativ, se efectuează testele intradermice.
7. Riscul unei reacţii anafilactice la penicilină este extrem de mic dacă testele cutanate la MDM şi PPL sunt negative.
8. Pentru alte medicamente decât penicilina G testările cutanate pot fi efectuate folosind diluţii din medicamentul respectiv (mai puţin de 3 mg/ml).
9. Testul RAST poate fi efectuat pentru a confirma o posibilă sensibilitate, dar poate da reacţii fals negative.

Reacţiile au apărut în prima jumătate de oră de la testare. Intervalul de timp de la ultima administrare de penicilină până la testare a fost în medie de 30-40 de luni.

Majoritatea studiilor evidenţiază că există o legătură directă între existenţa reacţiilor alergice la penicilină şi antecedente şi sensibilitatea la testele cutanate la penicilină care se manifestă şi în cazul apariţiei reacţiilor anafilactice în cursul testării.

În practica clinică, testarea la penicilină se face cu truse speciale care cuprind metaboliţii penicilinei respectiv determinantul major şi o serie de determinanţi minori. Determinantul major care are o stabilitate bună în soluţie şi o formulă chimică bine stabilită se găseşte în toate trusele comerciale de testare (PRE-PEN; KREMERS-URBAN). Problema apare la alegerea determinanţilor minori care sunt instabili în soluţie dar pot da reacţii anafilactice. În general, metaboliţii penicilinei care constituie determinantul minor sunt mai puţin folosiţi în forme comerciale. Dar s-a demonstrat că mulţi pacienţi fac reacţia anafilactică numai la peniciloat şi nu la alţi determinanţi minori. Procentul acestor pacienţi este de 7,2-14% din numărul pacienţilor cu reacţii la penicilină (24).

În prezent, majoritatea studiilor preferă testarea cu determinantul major PPL şi cu o mixtură de determinanţi minori (benzil-penicilina potasică, benzil peniciloat, benzil-peniciloil-N- propil amină). Tipul acesta de testare nu este însă folosit de rutină deoarece numărul de pacienţi posibil pozitivi la unul dintre cei trei determinanţi este mic.

Frecvent însă se foloseşte testarea la determinantul major, iar dintre determinanţii minori se preferă numai penicilina G (benzil peniclinina diluată, respectiv 10.000 UI/ml). Se apreciază că prin acest tip de testare numai 5-10% din

Scanned with OKEN Scanner

pacienţii pozitivi nu pot fi detectaţi ei însă având un risc mare de a prezenta o reacţie anafilactică majoră la administrarea de penicilină. S-a demonstrat clar existenţa unei asocieri între anticorpii IgE dirijaţi împotriva determinanţilor minori şi apariţia de reacţii anafilactice cu manifestări clinice accentuate (7, 25).

Testări efectuate atât la PPD, cât şi la determinanţi minori, au un grad bun de reproductibilitate. Apar însă şi reacţii echivoce cum ar fi apariţia unei zone întinse de eritem fără apariţia papulei, test pozitiv la prick-test şi negativ la administrare intradermică la acelaşi pacient, reacţie pozitivă la MDM, dar cu reacţie negativă la testarea cu toţi constituenţii testaţi individual ai MDM. De obicei, în aceste condiţii se repetă testarea la un interval de câteva zile (22).

Ca orice testare cutanată, rezultatele sunt comparate cu datele din anamneză. S-a observat clar că pacienţii cu reacţii la penicilină în antecedente prezintă un număr mai mare de reacţii pozitive la testele cutanate decât la cei care nu au în antecedente aceste reacţii. Gadde şi colab. apreciază în studiul lor un procent de 17% pentru prima categorie, comparativ cu 1,7% pentru a doua categorie (24) (Tabelul 29).

TABELUL 29

Valoarea predictivă a testelor la penicilină (Holgate S.T., 1993)

Istoricul alergiei la penicilină	+		-	
Rezultatele testelor cutanate	+	-	+	-
Frecvenţa reacţiilor alergice asociate cu administrarea de penicilină	50-70%	1-3%	10%	05%

Comparând datele din antecedente cu rezultatele testării pot să apară patru situaţii distincte: 1) datele din anamneză sunt pozitive pentru reacţii alergice la penicilină şi testarea la PPL şi determinanţii minori este pozitivă, caz în care nu se administrează penicilina; 2) datele din anamneză sunt negative şi testarea este negativă caz în care se administrează penicilina; 3) datele din anamneză sunt negative şi testarea cutanată este pozitivă caz în care nu se administrează penicilina; 4) anamneza pozitivă şi testarea cutanată negativă. Această ultimă posibilitate necesită o atenţie aparte. Astfel o serie de studii evidenţiază apariţia reacţiilor alergice la penicilină la administrarea acesteia la pacienţii cu test negativ la penicilină (PPL şi MCD) şi reacţii alergice la penicilină în antecedente (reacţii considerate sigure). Gadda şi colab. (24) evidenţiază că dintr-un număr de 649 de pacienţi cu anamneză pozitivă şi testare cutanată negativă 34 de pacienţi au prezentat reacţii alergice la administrarea de penicilină. Dintre aceştia 9 (1,4%) au avut reacţii în prima oră de la administrare, 8 pacienţi au avut reacţii între 1 şi 72 de ore şi restul reacţii întârziate. Reacţiile au fost de tipul urticariei, angioedem, dispnee, dar nu au existat prăbuşiri ale presiunii arteriale. La pacienţii cu anamneză negativă şi testări cutanate negative au apărut reacţii adverse la 74 de pacienţi (din 4257) dintre care numai 40 de pacienţi au prezentat reacţii alergice. Alte studii consideră că 1-7% din pacienţii cu teste cutanate negative dezvoltă reacţie la administrarea de penicilină (ân doze terapeutice uzuale) în caz că prezintă reacţii la penicilină în antecedente (13, 19). În aceste cazuri de testare cutanată negativă, repetate de mai multe ori şi eventual asociate cu o testare in vitro şi antecedente alergice la penicilină se administrează

Scanned with OKEN Scanner

totuşi penicilina, cunoscându-se faptul că există un risc mai mare decât la ceilalţi pacienţi de a dezvolta o reacţie alergică. Se ia în consideraţie şi timpul scurs de la ultimul accident alergic la penicilină. Dacă intervalul de timp este sub un an de la ultima reacţie alergică este bine totuşi să se renunţe la administrarea penicilinei. Vor fi trataţi cu mai multă atenţie pacienţii care prin natura profesiei au contact profesional, deci frecvent cu penicilina, cum ar fi asistentele medicale, muncitorii din industria farmaceutică. În aceste cazuri, riscul de resensibilizare este mult mai crescut. Supravegherea medicală însă trebuie să fie mai mare. S-au prezentat cazuri în care pacienţii cu antecedente de alergie la penicilină pozitive şi teste cutanate negative s-au sensibilizat (resensibilizat) la testări repetate la penicilină. Mai mult, un asemenea pacient va prezenta un risc de sensibilizare mai mare dacă tratamentul cu penicilină este de lungă durată.

Pacienţilor cu test pozitiv la testarea cutanată (PPL şi determinanţi minori) nu li se administrează penicilină. S-a observat totuşi pe un număr limitat de pacienţi că administrarea de doze terapeutice de penicilină duce la reacţii anafilactice sau la reacţii accentuate doar în 50-70% din cazuri (13). Rezultatele par oarecum surprinzătoare, dar sunt luate în consideraţie datele de la un număr mic de pacienţi.

S-a observat în timp că testările cutanate se pot negativa în absenţa contactului cu penicilina a pacienţilor respectivi. Timpul de negativare ca şi numărul pacienţilor care se negativează este apreciat diferit de diverşi autori. Astfel într-un studiu efectuat pe un număr de 63 de pacienţi alergici la penicilină (testare la PPL şi MDMI prick-test pozitiv-papulă de 3 mm, administrare intradermică-papulă de 10 mm) au fost urmăriţi pe o perioadă de mai mulţi ani. După doi ani, 75% din pacienţi rămân pozitivi, după 4 ani, 40% din pacienţi rămân pozitivi, iar după 6 ani rămăseseră pozitivi 20%. Deşi constată negativarea testului, autorii nu consideră că absenţa pozitivităţii acestuia ar fi dublată de absenţa totală a sensibilizării la penicilină, chiar dacă valorile IgE specifice determinate prin tehnica RAST au scăzut aproximativ concordant (26).

Rezultate asemănătoare se obţin într-un studiu care urmăreşte testarea la determinantul major şi minor la 32 de pacienţi. După un an de la prima testare au rămas pozitivi 25% pacienţi (6 pacienţi încep să devină negativi) după trei ani 18 pacienţi continuă să rămână pozitivi, iar la cinci ani 12 pacienţi rămân pozitivi (27).

Negativarea testelor cutanate exprimă în cele mai multe cazuri o scădere sau o absenţă a sensibilizării la penicilină. Astfel, Gadde (22) consideră că 80% din pacienţi pot fi trataţi cu penicilină chiar la un an de la ultima reacţie la penicilină dacă testele cutanate sunt negative.

Testarea cutanată efectuată cu determinanţi majori şi minori, nu poate pune în evidenţă reacţiile alergice la ampicilină, amoxiciclină sau alţi produşi derivaţi din penicilină. Pentru aceste medicamente este necesară fie testarea cu determinanţi MDM ai aminopenicilinelor sau direct cu soluţia 20 mg/ml pentru ampicilină şi amoxicilină. Alte soluţii utilizate sunt: ampicilină 1mg/ml, amoxicilină 1mg/ml, cefalosporină 1mg/ml (26).

În cazul cefalosporinelor deşi s-a observat o reactivitate încrucişată între penicilină şi prima generaţie de cefalosporine testele cutanate pozitive la penicilină pot să aibă cel mult o valoare "orientativă" sau de "alarmă" pentru o eventuală alergie la cefalosporine. Este însă cert că pacienţii care au în antecedente reacţii alergice la penicilină au un risc crescut de a dezvolta reacţii alergice la

Scanned with OKEN Scanner

cefalosporine. Este foarte posibil ca şi pacienţii cu reacţii pozitive la testarea la penicilină să prezinte un risc greu de apreciat pentru a dezvolta reacţii la cefalosporine. Este însă greu de apreciat acest risc numai pe baza testelor cutanate pozitive la penicilină (13, 28).

TABELUL 30

Testare cutanată la antibiotice beta-lactamidice (De Swarte R.D., 1997)

Reactivi pentru test cutanat (antigeni)	Cale de administrare	Concentraţia medicamentului de testat	Volum administrat la o testare	Doză
Benzylpenicilloyl-polylysine (Pre-Pen; $6x10^{-5}M$)	Prick Intradermică	Concentraţie totală (concentraţia preparatului) Concentraţie totală	1 picătură 0,02 mL	
Penicilina G potasică (preparat proaspăt)	Prick Intradermică (diluţii opţionale din 10 în 10)****	10.000 U/ml 10.000 U/ml	1 picătură 0,02 m L	200 U
Mixtură de determinanţi minori ai penicilinei** ($10^{-2}M$)	Prick Intradermică (diluţii opţionale din 10 în 10)	Concentraţie totală Concentraţie totală	1 picătură 0,02m L	
Cefalosporină şi alte peniciline	Prick intradermică (diluţii opţionale din 10 în 10)	3 mg/ml 3 mg/ml	1 picătură 0,02 mL	60 mg
Aztreonam	Prick intradermică (diluţii opţionale din 10 în 10)	3 mg/ml 3 mg/ml	1 picătură 0,02 mL	60 mg
Imipenem	Prick intradermică (diluţii opţionale din 10 în 10)	1 mg/ml 1 mg/ml	1 picătură 0,02 mL	20 mg
Histamina (martor pozitiv)	Prick intradermică	1 mg/ml 0,1 mg/ml	1 picătură 0,02 mL	

Scanned with OKEN Scanner

Ser fiziologic sau diluant (martor negativ)	Prick intradermică		1 picătură 0,02ml	

*Test validat;
**Test valid, dar cu reactivi nevalidaţi (nestandardizaţi);
***Test nevalidat (nestandardizat). Testele negative nu exclud posibilitatea unei reacţii.
****Diluţii opţionale mai scăzute atunci când există un istoric pozitiv.

Penicilina G sau benzil penicilina potasică reprezintă un component principal al determinanţilor minori ai penicilinei. Aşa cum am prezentat, uzual se face testarea la acest component al determinantului minor şi testarea determinantului major.

În cazul testării la penicilina G, rezultatul obţinut, pozitiv sau negativ va fi strict limitat numai la penicilina G şi nu la penicilină în general deoarece nu se face şi la determinantul major. Acest fapt trebuie consemnat în buletinul de analiză care se eliberează bolnavului deoarece la alte tipuri de penicilină pacientul ar putea fi alergic.

Este însă adevărat că în multe cazuri alergia la determinantul minor al penicilinei este asociată cu alergia la determinantul major fără însă să fie o regulă generală.

În caz că se execută testarea directă la penicilina G comercială trebuie respectate două reguli în afară de regulile generale ale testării intradermice şi ale prick-testului: în primul rând, diluţia cu care se face testarea să fie între 4000 UI/ml şi 10.000 UI/ml de obicei preferându-se pentru uşurinţă diluţia de 10.000 UI/ml (17). Din aceste diluţii, se vor face alte diluţii cu care se începe testarea în caz că antecedentele bolnavului o impun. Cantitatea de lichid introdusă la testarea intradermică trebuie să fie bine cunoscută pentru a realiza o papulă cu dimensiuni de 0,2-0,3 mm. Este obligatorie prezenţa martorului negativ şi pozitiv. Se poate spune că această testare nerecomandată dar folosită frecvent în practică are o valoare limitată atât datorită lipsei de standardizare cât şi datorită faptului că se foloseşte un singur determinant antigenic al penicilinei. Cu toate acestea valoarea practică a testării la penicilina G pare să se ridice aparent peste valoarea pe care i-ar acorda-o aspectele teoretice ale acestui tip de testare. Un test negativ la penicilină G nu elimină riscul de a dezvolta o reacţie alergică la alte tipuri de penicilină.

Testarea cutanată la insulină. Multe dintre reacţiile adverse constatate la administrarea de insulină sunt reacţii alergice mediate IgE care se pot testa prin prick-test şi administrare intradermică.

Testarea intradermică cu insulină la pacienţii alergici la insulină a fost pozitivă la mai multe tipuri de insulină (29, 30). În cazul testării la insulină trebuie luat în consideraţie faptul că preparatele conţin numeroase alte proteine care ele însele pot determina apariţia unei reacţii alergice. Acest fapt explică într-o oarecare măsură reacţiile alergice ce apar numai la un preparat comercial cu insulină şi nu la toate preparatele. În aceste cazuri este necesară o testare a insulinei pure (30).

Testarea cutanată la anestezice locale. şi în cazul anesteziceior locale o mare parte din reacţiile adverse apărute la administrare sunt reacţii alergice mediate IgE. S-a demonstrat faptul că există numeroase reacţii fals-pozitive la testarea cutanată a anesteziceior locale. Astfel, s-a constatat că o serie de pacienţi care prezentau antecedente sigure de alergie la anestezice locale cu

Scanned with OKEN Scanner

prick-test şi testare intradermică pozitive au putut suporta doze uzuale de anestezice locale. Din aceste motive s-a sugerat faptul că prick-testul este mai fidel decât reacţiile intradermice, dar cu toate acestea rezultatele rămân controversate (30, 31).

O metodă de testare este începerea cu prick-test şi ulterior administrarea intradermică cu soluţie de 1% procaină sau lidocaină care sunt reprezentative pentru cele două clase de anestezice. În caz de test negativ se repetă administrarea la intervale de 20-25 de minute crescând de 10 ori concentraţia până la doza totală, observându-se reacţiile indirecte timp de 24-48 de ore. Gall şi colab. au investigat 177 de pacienţi prin prick-test, testare intradermică şi test de provocare la pacienţii care prezentau în antecedente reacţii sigure de alergie la un anestezic dentar de tipul amidelor (ultracaine). Prick-testul s-a efectuat din soluţia 1%, administrarea intradermală s-a făcut din soluţia 1%, diluţia 1:10 în NaCl (0,03 ml), iar testul de provocare s-a efectuat din soluţia 1% în administrări cumulative până la 3,8 ml. S-au testat de asemenea şi substanţele stabilizatoare din soluţiile respective. Rezultatul a evidenţiat faptul că numai 2 pacienţi au prezentat reacţie pozitivă imediată şi un pacient a prezentat reacţie întârziată (32).

6.1.d Patch-testul

Spre deosebire de testul prin înţepare sau de cel intradermic în care alergenul (medicamentul) ocolea bariera cutanată pentru efectuarea patch-testului, alergenul (medicamentul în cazul de faţă) se aplică pe piele trecând bariera cutanată, fiind preluat de celulele Langherhans şi prezentat limfocitelor T. În esenţă, patch-testul spre deosebire de testul-prick, sau intradermic, evidenţiază existenţa (în special la nivel cutanat) a clonelor de limfocite T activate capabile să declanşeze un răspuns imun specific celular împotriva acestui antigen (medicament). În cazul în care aceste clone de limfocite T există se va declanşa un răspuns imun celular împotriva antigenului (medicamentului respectiv) care se va evidenţia printr-o reacţie cutanată. Se poate spune că pacientul respectiv este alergic la medicamentul respectiv, fiind vorba de o reacţie de hipersensibilitate de tip IV (celulară) (33).

Practic, patch-testul constă în aplicarea alergenului (medicamentului în cazul în care se presupune o alergie la un anumit medicament) diluat (apă sau petrolatum) pe suprafaţa pielii. Mai precis se îmbibă o bucată de bumbac sau alt material absorbant, neiritant de 1 cm^2 cu soluţia în alergenul sau medicamentul de testat pe suprafaţa pielii şi se fixează cu o bandă adezivă de asemenea neiritantă. Citirea testului se face îndepărtând materialul absorbant care conţine antigenul şi observând reacţia cutanată care a apărut pe suprafaţa de contact cu alergenul. Citirea se face la 48 şi 72 de ore sau chiar după mai multe zile. În caz de test pozitiv apare la suprafaţa pielii, strict pe locul de contact o reacţie constând în prurit, eritem, vezicule, edem sau chiar necroză. Principala dificultate la citirea testului este diferenţa care trebuie făcută între o reacţie iritativă şi una alergică care apare la contactul cu medicamentul respectiv. Pentru aceasta este absolut necesară efectuarea a unuia sau mai multor martori negativi în aceeaşi suprafaţă corporală în care se execută şi patch-testul (toracele posterior). Alte precauţii sunt de neimplicare a nici unei substanţe (în special unguente cu corti-

Scanned with OKEN Scanner

costeroizi) câteva zile înainte pe suprafaţa pe care se va aplica patch-testul. Interferonii administraţi local pot produce blocarea reacţiei (36). Antihistaminicele nu influenţează testul.

De fapt patch-testul reproduce la o scară mică mecanismul unei dermite de contact. Principala sa utilizare o constituie testarea la diverse substanţe chimice, în cele mai multe cazuri anorganice cu care organismul intră în contact. Prin excludere, s-a folosit acest test şi în cazul investigării alergiei la medicamente. Este foarte important faptul că în cazul dermitei de contact leziunile clinice (de tip eczemă, eritem, vezicule) apar strict la locul de contact cu alergenul (coloranţi, detergenţi) dar există o sensibilizare a întregului organism datorită clonelor de limfocite T care reacţionează specific cu alergenul care circulă în tot organismul.

În cazul medicamentelor, administrarea lor orală, intramusculară, intravenoasă sau prin inhalare, va sensibiliza organismul la un anume medicament, respectiv vor apărea clone de limfocite T care vor reacţiona specific cu medicamentul respectiv. Readministrarea medicamentului va duce în puţine cazuri la o reacţie la locul de administrare (s-au semnalat reacţii locale la locul injectării). În cele mai multe cazuri, vor duce la reacţii cutanate de tipul eritemelor, reacţii eczematoase cu sau fără vezicule, sau pustule, prurit, tot datorate limfocitelor T circulante (1, 36).

Patch-testul se foloseşte în special pentru alergene chimice la care se presupune că este sensibilizat pacientul. Extinderea folosirii acestuia la medicamente au dus la rezultate contradictorii care au limitat mult utilizarea testului (1, 37). Un aspect practic ce limitează aplicabilitatea testului în cazul medicamentelor îl reprezintă faptul că medicamentele trebuie aplicate în soluţii neiritante. În general, se folosesc concentraţii joase între 1 şi 20% sau se fac diluţii seriate. Soluţiile se fac în apă sau petrolatum. Se citează cazuri în care, la testarea prin patch-test, s-a obţinut rezultat negativ dacă s-a utilizat apă şi pozitiv cu petrolatum. Medicamentul testat a fost amoxicilină (39). Există un număr mare de reacţii fals-pozitive datorită iritaţiei nespecifice a pielii dar şi reacţii fals-negative datorate unor diluţii neadecvate, a unui material absorbant prost sau reacţia alergică este dirijată împotriva metaboliţilor medicamentului respectiv şi nu a medicamentului propriu-zis. Ca mijloc de investigaţie în alergia la medicamente, patch-testul se recomandă de regulă când aspectul erupţiei cutanate presupusă ca fiind o reacţie indusă la medicamente este asemănător cu erupţiile care au la bază un mecanism de hipersensibilitate de tip IV (placarde eritematoase, erupţii papuloveziculoase, placarde zemuinde, eczematide, noduli pruriginoşi). Rezultatele patch-testului într-o reacţie de tip urticarian vor fi extrem de limitate. Acest tip de reacţie aparţine în general reacţiilor de hipersensibilitate de tip I. Foarte multe reacţii cutanate pot fi de tip mixt I şi IV patch-testul fiind pozitiv evident numai pentru reacţia de tip IV (38, 39).

Un studiu în acest sens a fost realizat de Osawa şi colab. (40) din 197 de pacienţi testaţi care prezentau erupţii cutanate ce ar sugera un mecanism de tip IV s-au obţinut următoarele rezultate: erupţie maculo-papuloasă, 40 de cazuri pozitive din 72 testate, eritem multiform 6 cazuri pozitive din 29 testate, eritrodermie 6/15, reacţii eczematoase 9/14, lichenoide 2 cazuri pozitive din 11, erupţii fixe la medicamente 2 cazuri pozitive din 6, reacţii diverse 15 cazuri pozitive din 47.

În principiu, orice medicament se poate aplica pe piele sub forma unui patch-test. Dar rezultate relativ concludente care să poată fi interpretate în con-

Scanned with OKEN Scanner

textul unei erupţii cutanate se obţin la câteva categorii de medicamente cum ar fi: antibiotice, sulfamide, beta-blocante, energetice şi carbamazepine. Alte grupe de medicamente testate prin patch-test din diferite motive nu dau rezultate concludente, sau testările nu sunt reproductibile. Captoprilul - deşi utilizat - este iritant (38).

S-a demonstrat în cazul penicilinei că imunitatea mediată celular ar avea un anumit rol în producerea simptomatologiei clinice mai ales atunci când se întâlnesc alături de manifestările cutanate tipice pentru reacţia de hipersensibilitate de tip I şi manifestări clinice care se întâlnesc preponderent în cursul reacţiilor de tip IV. Astfel, testându-se 161 de pacienţi cu istoric sigur de reacţie alergică la penicilină sau alte peniciline semisintetice s-a observat în 37 de cazuri patch-test pozitiv, iar testul prick sau intradermal în 47 de cazuri. La 5 pacienţi ambele teste au fost pozitive (41).

Urmărindu-se testarea medicamentelor inductoare la o serie de afecţiuni în care se presupune că reacţia de hipersensibilitate de tip IV are un rol mai important s-a efectuat testare la pacienţii cu erupţii (eritem) fix la medicamente. În studiul propus de Alamko (42) se foloseşte medicamentul în diluţie 10% utilizând ca vehicul petrolatum şi etanol 70%. Dimetil sulfoxidul (DMSO) a fost folosit pentru creşterea gradului de penetrare al pielii (unii autori îl consideră iritant). Din 30 de pacienţi diagnosticaţi cu erupţie medicamentoasă fixă testul a fost pozitiv în 16 cazuri (salicilat de fenazonă) în 3 cazuri (carbamazepină) şi 1 caz (clorpronarină). Concluzia autorului este că testul este valabil în special pentru fenotiazine.

În alte afecţiuni, patch-testul este utilizat de Wolkenstein (1996) pentru medicamente suspectate că ar fi indus afecţiunea respectivă. Rezultatele au arătat că din 22 de cazuri de sindrom Stevens-Johnson şi necroliză toxică epidermală, testul a fost pozitiv în 2 cazuri în 14 cazuri de exantem acut pustulos testul a fost pozitiv în 7 cazuri, iar la alţi 23 de pacienţi care prezentau reacţii cutanate diverse, patch-testul a fost pozitiv în 6 cazuri. Diferenţele apar nu numai datorită patch-testului, dar şi datorită mecanismelor variate care stau la baza acestor afecţiuni.

Foto patch-testul este o variantă a patch-testului clasic în care se aplică pe suprafaţa pielii medicamentul de testat. Testul devine pozitiv numai prin expunerea la radiaţii ultraviolete în diverse doze. Practic, pentru fiecare substanţă/medicament investigat se execută un patch-test dublu. După 24 de ore, unul dintre aceste teste se desface şi se expune suprafaţa de piele care a fost în contact cu medicamentul respectiv (o iradiere UVA de 10j/cm^2). Celălalt patch-test rămâne ca martor. Citirea se face după 24-48 de ore sau 72 de ore. Prin acest test se diferenţiază reacţiile alergice, nespecifice şi fotoalergice (82).

Majoritatea autorilor consideră că utilizarea patch-testului are o valoare limitată în alergia la medicamente. Alegerea acestui mijloc de investigaţie în alergia la medicamente este recomandată când tipul de erupţie cutanată sau alte semne clinice sugerează un mecanism de hipersensibilitate de tip IV sau numai în cazul unor medicamente la care acest tip de testare s-a dovedit util. Discordanţa între valorile prick-testului, testării intradermice şi cele ale patch- testului nu trebuie să surprindă deoarece se investighează mecanisme imunologice diferite. Scăderea pozitivităţii patch-testului în timp a fost observată ca şi la celelalte testări cutanate, dar cu mai puţină precizie. Patch-testul prezintă avantajul că se realizează uşor, reacţiile sistemice la testări au fost extrem de rare şi nesemnificative

Scanned with OKEN Scanner

ca amploare. Reacțiile necrotice apar mai puțin la testarea medicamentelor, ci mai ales la testarea substanțelor chimice (săruri de nichel). Valoarea predictivă a patch-testului în comparație cu testele cutanate este mult mai mică.

6.1.e Testul de provocare

Testul constă în reintroducerea medicamentului care se presupune că a determinat reacția alergică în organism în doză terapeutică. În esență atât prick-testul, testarea intradermică, cât și patch-testul sunt teste de provocare. Reacția cutanată care apare, respectiv reacția pozitivă este limitată la o mică suprafață tegumentară, iar medicamentul nu este introdus în organism în doze terapeutice pentru a evita o reacție sistemică. În cazul testului de provocare medicamentul este introdus în organism în doze terapeutice, iar reacția pozitivă este sau trebuie să fie asemănătoare sau identică cu reacția presupusă a fi indusă de medicamentul respectiv. Calea de administrare respectă calea de administrare terapeutică fiind însă legată și de tipul și amploarea primei reacții. În general, la medicamentele haptenice se preferă administrarea orală. S-a renunțat în prezent la administrarea în special conjunctivală. Se mai utilizează încă administrarea sublinguală care are avantajul că se poate opri prin eliminarea medicamentului din cavitatea bucală, dacă apar simptome clinice. Foarte rar se utilizează în cazul medicamentelor administrarea prin inhalații. În cele mai multe cazuri, este vorba despre o reacție sistemică sau o reacție cutanată cu o mare extindere. Din aceste motive, testul de provocare se efectuează în anumite circumstanțe cum ar fi: celelalte teste dau rezultate contradictorii sau nu se pot efectua, nu există medicament de substituție de aceeași valoare pentru medicamentul care a provocat reacția, situația clinică necesită un răspuns categoric, pozitiv sau negativ, pentru medicamentul respectiv.

În alte condiții, testul de provocare nu se execută datorită posibilității de a dezvolta o reacție clinică extrem de violentă sau chiar șoc anafilactic (43, 48). Se apreciază că procentul de reapariție a reacțiilor alergice la testare este de 86% dintre care 11% sunt reacții severe. Informarea pacientului despre riscurile acestui test, o analiză extrem de amănunțită asupra raportului beneficiu/risc ca și execuția testului în unități clinice care dispun de personal și aparatură specializate în resuscitare cardiorespiratorie sunt câteva dintre condițiile minime care trebuie îndeplinite când se execută acest test. Tehnic testul se execută gradual în sensul că prima administrare a medicamentului presupus că a declanșat reacția alergică trebuie să fie o doză suficient de scăzută pentru a putea provoca o reacție alergică minimă. Ulterior administrările să fie cu doze crescute de 2-10 ori până la apariția unei reacții clinice suficient de elocventă pentru o reacție alergică. În acest caz, nu este necesară atingerea dozei terapeutice care ar putea fi riscantă. În caz că nu apare nici o reacție la dozele fracționate se poate ajunge la doza terapeutică. Administrarea dozelor fracționate se face la intervale de 20-30 de minute dacă prima reacție a fost acută (anafilaxie), iar în caz că prima reacție a fost reacție întârziată (erupție maculo-papulară etc.) administrarea se face la 24 sau 48 de ore. Uzual, prima doză este de 1% din doza inițială, dar în funcție de amploarea primei reacții se poate ajunge la 1‰ sau 1‰ (44).

Scanned with OKEN Scanner

Testul de provocare nu trebuie confundat cu hiposensibilizarea care se execută după alte reguli şi cu alt scop.

Există numeroase situaţii clinice când este necesar să se cunoască rapid dacă medicamentul respectiv a indus reacţia alergică sau nu. Practica a demonstrat că este de preferat ca testul de provocare să se efectueze după două săptămâni de la prima reacţie alergică. Existenţa unei perioade refractare după o reracţie alergică majoră, mai ales de tip I ar constitui un argument pentru respectarea acestei perioade.Totodată trebuie luat în seamă faptul că în marea majoritate a cazurilor prima reacţie alergică este tratată cu cortizon care, în funcţie de doză, se elimină într-un interval de timp variabil care se poate aprecia. În momentul efectuării testului este necesar (uneori este greu de realizat) ca pacientul să nu se afle sub influenţa terapiei cortizonice şi nici a terapiei cu antihistaminice.

Cu toate precauţiile testul de provocare nu se execută în sindromul Stevens-Johnson, epidermoliza necrotică toxică, dermatita exfoliativă, citopenia indusă de medicamente. De remarcat este faptul că testul de provocare nu presupune automat o reacţie cu mecanism alergic. În unele cazuri testul de provocare poate da un răspuns pozitiv şi prin alte mecanisme nu numai alergic.

Cu toate că este un test în care rezultatele au un grad mare de certitudine testul de provocare prezintă reacţii fals-pozitive ca şi reacţii fals-negative, precum şi dificultăţi de interpretare. Acestea apar în special când la doze mici ale medicamentului de testat apar alte reacţii decât cele de la doze terapeutice. În acest caz dacă reacţiile sunt minore şi nu pun în pericol viaţa pacientului se poate continua testarea cu alte diluţii până la un rezultat concludent. În aceste cazuri se va reevalua raportul beneficiu/risc, practic pentru fiecare nouă concentraţie administrată (39).

În cazul unor reacţii clinice care nu pun în pericol viaţa pacientului cum ar fi eritemul fix medicamentos s-a încercat un test de provocare printr-un patch-test pe o suprafaţă corporală dinainte stabilită (fără risc estetic) sau chiar pe locurile unde aceste erupţii apar cu regularitate. Rezultatele au fost întotdeauna foarte bune ducând la identificarea medicamentelor care au indus reacţia în peste jumătate din cazuri (37).

Efectuarea testelor de provocare la medicamente nu este lipsită de o oarecare încărcătură emoţională din partea pacientului, în unele cazuri fiind justificată. Această încărcătură emoţională poate fi deosebit de accentuată în cazul în care pacientul prezintă tendinţe sau semne manifeste de nevroză, ipohondrie sau isterie. În multe cazuri de acest tip se ajunge la întreruperea testului înainte de a ajunge la un rezultat concludent sau se poate ajunge la reacţii fals-pozitive bolnavul mimând o serie de simptome de tip anafilactic pe care le-a avut obiectiv la prima administrare a medicamentului testat. Uneori, pot apărea şi reacţii anafilactoide cum ar fi eritem facial, prurit, sindrom urticarian, stare de rău, tahicardie, vertij, diaree asociată cu teamă sau chiar febie.

La pacienţii la care se presupune, sau chiar prezintă acest comportament, este necesară efectuarea unei administrări de tip placebo, simplu sau dublu orb a unei substanţe înainte cunoscute. Eventual, se începe cu placebo şi se continuă cu substanţa de testat. Se înlătură astfel încărcătura emoţională care însoţeşte astfel de probe.

De multe ori şi testele cutanate, mai ales administrarea intradermică, necesită administrarea iniţială la primele doze de o substanţă de tip placebo. Stein

Scanned with OKEN Scanner

evaluând rezultatele testărilor la un număr de 56 de pacienți cu reacții alergice în antecedente (testare prin prick-test) la antiinflamatoare nesteroide, anestezice locale, antibiotice. Rezulatele au fost pozitive în 4 cazuri la antibiotice și câte un caz la fiecare la anestezice locale. S-au selectat 26 de pacienți la care s-a făcut testul oral și subcutan de provocare care a fost pozitiv în trei cazuri pentru antibiotice și câte un caz pentru mepivacainã, și fenocainã. Un număr de 30 de pacienți din lotul studiat au fost tratați prin test de provocare la medicamente de substituție (alternative) și nu au prezentat nici o reacție cu mecanism alergic. Dintre acestea, 11 au prezentat reacție nespecifică dintre care 9 pacienți la placebo (45).

6.2 Teste in vitro

Acest tip de teste se execută utilizând diverse produse biologice ale bolnavului cel mai frecvent sânge. În esență toate aceste teste caută să identifice în produsele biologice de la bolnav prezenața elementelor finale ale răspunsului imun declanșat împotriva antigenului sau mai rar consecințele desfășurării acestui răspuns imun. Cel mai frecvent se caută să se demonstreze prezența anticorpilor a complexelor antigen-anticorp a clonelor de limfocite T activate, sau mai rar chiar a antigenului (46, 47).

Există tehnici care au ca semnal o serie de modificări biofizice și biologice ce apar la cuplarea antigenului cu anticorpul. Sau tehnici care necesită o marcare (în cele mai multe cazuri radioactivă) a antigenului sau a anticorpului. Indiferent de tehnică conversia semnalului realizat prin cuplarea antigenului de anticorp într-o cantitate măsurabilă necesită utilizarea unei curbe standard formată cu datele obținute de la adăugarea reactivului în condiții cunoscute (49, 52). În general, acest tip de metodă se bazează pe anumite principii: cantitatea de complexe antigen anticorp este proporțională cu antigenul adăugat. Semnalul dat este proporțional cu cantitatea de complex antigen-anticorp. Curba de etalonare este folosită pentru a converti semnalul într-o măsurare a concentrațiilor (52).

La aceste metode, se adaugă o serie de metode care încearcă să evidențieze activarea și participarea limfocitelor T la răspusul imun declanșat de pătrunderea antigenului în organism. Privite în ansamblu, tehnicile alergologice in vitro ca și cele in vivo au ca scop identificarea alergenului care, fie că a declanșat o reacție alergică, fie că a indus o stare de hipersensibilitate a organismului respectiv. Deși riscul pentru pacient este minim, testele in vitro au o valoare diagnostică mai mică decât testele in vivo. De multe ori, pot să inducă un fals sentiment de siguranță atât pentru pacient, cât și pentru medic. Valoarea acestor teste este însă în funcție de contextul clinic în care se execută. Cunoașterea limitelor acestor teste este însă absolut necesară pentru stabilirea valorii lor de diagnostic.

6.2.a Teste radioimunologice

Testul RAST *(radio immuno sorbent test)* reprezintă o variantă a testelor radioimunologice (RIA) în care alergenul (medicamentul) este legat (adsorbit) pe

Scanned with OKEN Scanner

o suprafață solidă cum ar fi: particule de tip carbohidrat, pereții unor tuburi de poliester, sau plastic sau discuri de hârtie. În acest ultim caz, când alergenul este fixat pe discuri de hârtie testul a fost denumit PRIST *(paper padio immuno sorbent test)*. În cazul alergiei la medicamente testul RAST sau varianta sa PRIST servește la identificarea și cuantificarea imunoglobulinelor E totale sau a imunoglobulinelor E specifice în serul unui pacient.

Practic, medicamentele propuse a induce reacția alergică prezentată la pacient este atașat fazei solide (discul de hârtie) și apoi incubat cu serul pacientului timp în care anticorpii specifici IgE se vor cupla cu antigenul. După o primă spălare, se adaugă o substanță de marcaj radioactiv (de obicei conține I^{125} legată de anticorpi anti-IgE). Se execută mai multe spălări și se măsoară radioactivitatea discului. În testele comerciale (13, 50) standard nivelul de radioactivitate atins esta apreciat pe minut și comparat cu o curbă standard de referință care utilizează cinci diluții (1-scăzut; 4 foarte ridicat) sau clase de sensibilizare. Rezultatul poate fi dat prin intermediul unor unități arbitrare sau ca procent din serul de referință (2).

Deși este o metodă foarte exactă, există numeroase surse de eroare. În primul rând, este foarte importantă sursa și puritatea anticorpilor anti-IgE utilizați, volumul probei, calitatea spălărilor, timpul de incubare, martorul pozitiv și negativ (ideal pentru fiecare alergen). Interferența cu anticorpi specifici IgG care se găsesc în concentrații crescute (reacții fals-negative), nivele foarte crescute de IgE total (reacții fals- pozitive) (13).

Dar cel mai important factor care reduce valoarea RAST este faptul că nu recunoaște toți determinanții antigenici ai unui medicament și nici în întregime metaboliții care pot acționa ca haptene.

Principalele medicamente la care se utilizează testul RAST sunt: penicilina unde se pot măsura anticorpii specifici dirijați împotriva determinantului major, ca și la determinanți minori insulină, chimopapaină, relaxanți musculari, tiopental, protamină, sulfametoxazol (13, 52). Este interesant faptul că anticorpii de tip IgE specifici anti sulfametoxazol determinați prin RAST pot fi detectați și la pacienții alergici la sulfonamide (4).

Testul RAST are o valoare deosebită în special în activitatea de cercetare. Extinderea în clinică are însă indicații limitate. Are însă avatajul că se poate executa în condiții de maximă siguranță pentru pacienți este rapid și poate identifica la o singură priză de sânge mai mulți alergeni. Are însă dezavantajul că este foarte scump. Se poate executa în condițiile în care testul cutanat nu se poate executa cum ar fi dermografismul. Sensibilitatea și specificitatea testului RAST la medicamente deși foarte bune, sunt mai scăzute decât ale prick-testului sau ale testării intradermice (2, 13, 52).

Există două situații majore când valabilitatea testului RAST este limitată. Prima în cazul unor pacienți care, din diverse motive, cel mai frecvent atopia, prezintă valori extrem de mari ale IgE total. La pacienții cu valori serice crescute ale IgE total pot apărea reacții fals-pozitive datorită cuplării nespecifice a IgE cu antigenul. Acest fenomen nu apare când valorile IgE total sunt mai mici de 1000 UI/ml (52, 53).

O a doua situație poate apărea în cazul prezentării de anticorpi IgG specifici care pot inhiba acțiunea anticorpilor IgE specifici, cel mai probabil printr-un mecanism posibil competitiv. Acești anticorpi IgE apar la pacienți prin imunoterapie cu alergenul respectiv și se găsesc rar la pacienții netratați. Această situ-

Scanned with OKEN Scanner

ație este mai puțin întâlnită în cazul alergiei la medicamente, întâlnindu-se frecvent în cazul altor alergeni (polen, venin de himenoptere) (50). Existența unor reacții fals-pozitive și în special fals-negative poate pune uneori sub semnul întrebării sentimentul de securitate pe care îl poate da rezultatul la testarea RAST.

Apreciat la pacienții neinternați, dar cu istoric cert de reacții imediate la penicilină (alergice și nealergice), RAST a fost pozitiv în 10% din cazuri, 110 pacienți testați la penicilina G și penicilina V (54).

Un alt studiu care evaluează 48 de pacienți cu istoric cert de alergie la penicilină (determinant major și penicilina G), ampicilină, amoxicilină și cefalosporină, cu testări cutanate pozitive, 30 dintre ei au prezentat testul RAST pozitiv. După două ore, testele cutanate au fost pozitive la 75% din pacienți. Aceeași proporție s-a înregistrat la testul RAST după același interval de timp (41). În general, se consideră că testul RAST prezintă o pozitivitate de 65-75% din totalul pacienților cu testări cutanate pozitive.

În caz că absorbția proteică pe fază solidă este crescută, cum este în cazul testelor CAP / *fluoro immunological CAS System,* această proporție poate să crească (55).

Diferențele care apar între numărul de reacții pozitive la testele cutanate și cel de testări pozitive la RAST, la același număr de pacienți par să se datoreze în principal la două cauze. Prima ar fi calitatea antigenului cum este penicilina căreia i se cunosc determinanții și se pot prepara în condiții standardizate, numărul de cazuri pozitive se apropie de numărul de cazuri pozitive obținute la testările cutanate. Încercările de a realiza testul RAST la medicamentele la care nu se cunosc bine determinanții nu va avea rezultate apropiate de rezultatele testărilor cutanate. Un exemplu îl constituie încercarea de a determina anticorpii de tip IgE specifici anti-eritromicină care nu au putut fi detectați (56).

O a doua cauză ar fi că sensibilitatea acestui test la determinarea anticorpilor IgE specifici variază direct cu sensibilitatea clinică a pacientului. Astfel testul RAST este mai frecvent pozitiv la pacienții cu sensibilitate marcată la un alergen și poate fi negativ în caz de sensibilitate clinică scăzută la același alergen (52).

Practica a dovedit prin numeroase studii că testele cutanate cât și testul RAST sunt mai credibile atunci când pacientul are o sensibilitate marcată la alergenul respectiv decât pentru a detecta diverse grade de sensibilizare clinică. Comparând din acest punct de vedere testele cutanate cu testul RAST, testele cutanate par a fi mai indicate în cazurile de sensibilizare scăzută la alergenul respectiv decât testul RAST (52).

Trebuie foarte bine înțeles că, deși se bazează pe o reacție cu foarte mare specificitate și sensibilitate (reacția antigen anticorp) cu o tehnică de execuție și de citire foarte exacte, rezultatele tehnicii RAST nu sunt absolute. Mai mult, existența unor medicamente la care se cunosc determinanții antigenici și ai altor medicamente la care determinanții antigenici și metaboliții sunt mai puțin cunoscuți face ca valoarea diagnostică a RAST să fie în funcție de medicamentul testat.

Regula generală a interpretării testelor alergologice rămâne aceeași și în cazul testului RAST, respectiv diagnosticul unei reacții alergice la medicament este făcut de clinician integrând valorile obținute la RAST, datelor obținute din anamneză și din examenul clinic. Cel mai frecvent, testul RAST se folosește pentru a confirma sau a exclude un alergen suspect. Din această cauză, testul

Scanned with OKEN Scanner

RAST nu a înlocuit testele cutanate (la care se adaugă şi costul extrem de ridicat), dar nici testările cutanate nu elimină complet acest test. În unele situaţii clinice sau anumite circumstanţe testările cutanate şi testul RAST se pot exclude reciproc (una dintre testări este suficientă), iar în alte situaţii se completează reciproc. Desigur, se poate lua în discuţie şi calitatea testărilor cutanate la medicamente, mai scăzută decât în cazul altor alergene, rezultatele testărilor RAST la medicamente sunt mult mai mult apreciate.

6.2.b Teste imunoenzimatice

Acest tip de teste sunt folosite pentru a determina izotipuri de imunoglobuline dirijate împotriva unor alergene diverse. Testele imunoenzimatice au la bază ca şi RAST o reacţie imună de tip antigen anticorp, foarte specifică, dar sistemul de vizualizare are la bază o reacţie enzimatică.

Pentru prima oară, testele imunoenzimatice tip ELISA *(enzyme linked immunosorbent assay)* au fost folosite în alergia la medicamente pentru a determina anticorpi specifici dirijaţi împotriva determinantului major al penicilinei de către de Haan şi colab. în 1979. Rezultatele au arătat că din 350 de pacienţi trataţi, 105 au fost pozitivi (57).

Pe parcursul timpului, rezultatele s-au îmbunătăţit, valoarea testului fiind în prezent considerată apropiată de testul RAST. Avantajele şi dezavantajele testului ELISA sunt asemănătoare cu cele ale testului RAST, valoarea rezultatelor fiind cam aceeaşi. Dar, spre deosebire de RAST, investigaţia prin ELISA a beneficiat de mult mai puţine studii decât tehnica RAST valoarea rezultatelor prin această tehnică fiind încă în curs de evaluare. Avantajul major faţă de RAST al ELISA îl reprezintă preţul de cost mult mai mic ceea ce face ca această determinare să fie accesibilă în condiţiile practicii curente. Calitatea antigenului, respectiv cunoaşterea determinanţilor antigenici pentru fiecare medicament reprezintă şi în cazul metodei ELISA principala sursă de relativitate a rezultatelor (30).

Principiul general al testului presupune înglobarea antigenului (medicamentului) pe o suprafaţă solidă peste care se adaugă serul de cercetat. În cazul în care anticorpii IgE specifici sunt prezenţi, aceştia reacţionează cu antigenul imobilizat pe suportul solid al plăcilor formând un complex antigen-anticorp. Surplusul de anticorpi IgE este îndepărtat prin spălare. Se adaugă apoi conjugatul enzimatic anti-anticorpi umani IgE/enzimă (cel mai des peroxidază) care se leagă de moleculele IgE formând un complex alergen-anticorp: IgE -anticorp anti-IgE/enzimă. După înlăturarea surplusului se adaugă substratul enzimatic care reacţionează cu enzima legată de complexul antigen-anticorp IgE; reacţia de culoare rezultată prin consumarea substratului este proporţională cu cantitatea de IgE, citirea făcându-se spectrofotometric (se realizează mai mulţi martori pozitivi şi negativi). Deşi nu a intrat încă în practica curentă, determinarea anticorpilor IgE specifici la medicamente prin tehnica ELISA sau diverse tipuri de ELISA modificate aceasta se foloseşte în paralel cu celelalte tipuri de investigaţii cel mai frecvent cu testele cutanate. Într-un studiu în care s-au investigat 112 cazuri cu alergie la amoxicilină manifestate cel mai frecvent prin rash, testele cutanate au fost pozitive în 39 de cazuri, în timp ce testele prin ELISA au fost pozitive la 25 de pacienţi. Dintre aceşti pacienţi 16 au prezentat anticorpi specifici IgE şi 9 anticorpi specifici IgG (58).

Scanned with OKEN Scanner

Ca și prin tehnica RAST, prin ELISA se poate testa prezența anticorpilor specifici dirijați împotriva nu a unui medicament, ci a unui determinant antigenic al medicamentului respectiv: când se va cunoaște cu precizie care sunt determinanții antigenici ai fiecărui medicament care pot determina o reacție alergică valoarea rezultatelor obținute prin ELISA, ca și a celor prin RAST, va crește semnificativ. Este foarte important faptul că atât metoda ELISA cât și RAST induc un sentiment de siguranță atât pacientului, cât și medicului, uneori îndreptățit alteori nu. Îi revin medicului sarcinile de a aprecia valoarea rezultatelor acestor metode și de a hotărî dacă medicamentul respectiv poate fi administrat sau nu.

Determinarea anticorpilor IgG şi IgM specifici la medicamente. Administrarea de medicamente provoacă apariția de anticorpi specifici de tip IgG și IgM, dar acești anticorpi atât ca prezență, cât și ca titru nu au fost asociați cu consecințe patogene pentru organismul respectiv (13). De menționat că acești anticorpi nu sunt de tipul IgG4 ci sunt anticorpi de tip IgG specifici de alte subclase. Raportul între cele patru subclase de IgG este: 16; 6; 2l; 1. Anticorpii anti-antigen proteic sunt de tip IgG 1 dar cei anti polizaharide sunt de tip IgG2. Rolul anticorpilor de tip IgG4 în sensibilitatea la medicamente sau sensibilitatea cutanată este încă neclar (52).

S-a constatat totuși că există anticorpi de tip IgG și IgM la pacienții tratați cu protamină asociată cu insulină *(neutral protamine Hagedon (NON)-insuline)* care au fost asociați cu creșterea riscului de 40 -50 de ori la reacții anafilactice deosebit de grave (hipotensiune, șoc anafilactic sau chiar deces) (51).

O a doua excepție o constituie cazurile de trombocitopenie, anemie hemolitică și agranulocitoză induse de medicamente. În multe cazuri, în timpul tratamentului cu penicilină apar anticorpi de tip IgG și IgM fără semnificație patogenă. Dar au existat cazuri în care după tratamente prelungite cu penicilină apariția acestor anticorpi a fost corelată cu diverse grade de citopenie. Mai mult, anticorpii de tip IgM recoltați de la pacienți cu anemie hemolitică la penicilină au reacționat cu hematiile sensibilizate la penicilină (59, 60, 69).

Pentru detectarea acestor anticorpi care produc hemoliză imună se folosește testul Coombs, iar pentru detectarea anticorpilor specifici la medicamente se folosesc tehnicile RAST și ELISA. Întreruperea administrării medicamentului care produce acești anticorpi este urmată de dispariția rapidă a acestora (44).

6.2.c Testul de transformare limfocitară (TTL)

Acest test este folosit de peste 25 de ani, investigând imunitatea de tip celular, respectiv răspunsul limfocitelor T la un antigen la care organismul este sensibilizat. Testul constă în adăugarea alergenului (medicamentului-netoxic) presupus a determina o reacție de hipersensibilitate de tip IV la o cultură de celule mononucleare periferice din sângele pacientului testat. Dacă în cultura respectivă există limfocite T sensibilizate anterior (un alt contact) la alergenul respectiv, acestea vor recunoaște acest antigen procesat de celulele prezentatoare de antigen și vor produce creșterea nivelului de interleukină 1 și interleukină 2 urmată de proliferarea clonelor de limfocite T specifice.

Scanned with OKEN Scanner

În condiţiile în care proliferarea este de o anumită amploare, se consideră că pacientul respectiv este sensibilizat la alergenul (medicamentul) adăugat în cultură. Amploarea acestei proliferări se poate determina în mai multe feluri. O primă metodă şi cea mai exactă constă în adăugarea de nucleotide marcate radioactiv (^3H -timidină) în cultură. Gradul de încorporare a acestor nucleotide marcate în ADN celular va fi proporţional cu gradul de proliferare a limfocitelor T. Culturile cu limfocite T sensibilizate la alergenul respectiv vor prolifera mai mult şi vor încorpora mai multă timidină marcată decât culturile în care antigenul nu declanşează nici o reacţie sau decât culturile care nu conţin antigen (martor negativ) (52). O a doua metodă foloseşte evidenţierea formelor tinere ale limfocitelor, blaştii, prin metode de hematologie clasică. Din cultura respectivă se efectuează un frotiu de limfocite, se colorează uzual (Giemsa sau May-Grünwald- Giemsa). Aprecierea blaştilor este dificilă, deoarece blaştii din cultură au elementele de identificare mai şterse (formă, mărime, prezentarea nucleului) decât blaştii din probele de sânge recoltate în condiţii uzuale. Aplicarea nu este lipsită de o doză inerentă de subiectivitate. Rezultatul se exprimă într-un procent de elemente blastice determinate la 100 de limfocite. Valorile normale sunt stabilite de către fiecare laborator în parte (63, 64).

Indiferent de metodă, răspunsul proliferativ depinde de mai mulţi factori: (condiţiile de cultură), mediul în care se face cultura, temperatura, timpul de expunere al antigenului, durata culturii la care s-a adăugat antigenul, vârsta pacientului, natura chimică a antigenului (52, 61).

O a treia posibilitate o constituie determinarea citokinelor care se produc în cazul în care în cultura respectivă apar limfocite T activate sau că are loc proliferarea acestora (13, 62). Aplicarea acestui test în investigarea alergiei la medicamente a dus la numeroase opinii privind valoarea diagnostică a acestui test. Aceasta în primul rând datorită rezultatelor diferite obţinute de diverşi autori. Astfel, într-un studiu realizat în 1987 din 40 de pacienţi cu reacţii sigure de alergie la medicamente, TTL a prezentat valori pozitive numai la 7 pacienţi. Dar îmbunătăţind condiţiile de execuţie se ajunge la 60% rezultate pozitive la testarea cu trimetoprim-sulfametoxazol dintr-un total de pacienţi cu reacţii alergice sigure la acest medicament (65).

Testând un lot de 69 de pacienţi cu reacţii alergice la diferite medicamente, acelaşi autor obţine în 51% din cazuri rezultate pozitive la TTL. Utilizându-se ser ce conţine diverşi metaboliţi, Berg şi colab. (67) obţine rezultate pozitive între 38 şi 55% din cazurile testate. Sau numai 33% din 147 de pacienţi cu reacţii alergice la medicamentele testate prin TTL (69).

Alt studiu realizat de Nyfeler (68) în 1997 arată că din 100 de pacienţi cu reacţii certe la diverse medicamente valorile pozitive la TTL au fost de 78%. Dacă se analizează numai penicilina rezultatele pozitive au fost de 74%. Experienţa noastră în efectuarea TTL la diverse medicamente arată că la pacienţii cu alergie certă la diverse medicamente, testul de transformare limfoblastică, citit după trei zile, prin evidenţierea blaştilor pe frotiu, are rezultate pozitive în 40-50% din cazuri. Rezultatele TTL nu au depăşit testele cutanate sau valorile obţinute la testul RAST.

O problemă care apare în cursul interpretării rezultatelor testului TTL este în ce măsură răspunde acest test la identificarea alergenelor/medicamentelor care realizează reacţii chimice prin mecanismul de tip I respectiv mediate de IgE. Într-adevăr, s-a constatat că răspunsul la TTL este mai scăzut (răspuns proliferativ

Scanned with OKEN Scanner

mai scăzut) la alergenele clasice mediate IgE (urticaria, şocul anafilactic) comparativ cu pacienţii care prezintă alergie medicamentoasă de tipul eritemelor, erupţiilor maculo-papuloase etc. Cu toate acestea, în serul pacienţilor cu reacţii alergice de tip I s-au identificat: limfocite T activate (CD4+ şi CD8+) care oferă baza celulară în activarea şi transformarea blastică a limfocitelor B în celule producătoare de anticorpi (70). Existenţa acestor limfocite ar putea fi una dintre explicaţiile folosirii TTL şi în reacţiile de tip I.

Privit în ansamblu, testul de transformare limfoblastică are o sensibilitate şi specificitate care depind de medicamentul testat precum şi de forma clinică a reacţiei alergice. Valoarea predictivă a acestui test este însă mai mică decât a celorlalte teste in vivo sau in vitro în sensul că nu orice test pozitiv care evidenţiază un răspuns proliferativ la alergenul respectiv duce la apariţia unei reacţii alergice la administrarea medicamentului. O serie de reacţii pozitive pot reflecta o sensibilizare reală, dar fără reacţii clinice. Unele reacţii fals-pozitive nu s-au confirmat prin teste cutanate. Se apreciază că în 9 cazuri de reacţii fals- pozitive la TTL numai într-un singur caz testele au fost pozitive (68).

Testul prezintă numeroase reacţii fals-pozitive, dar şi fals-negative. S-a constatat ocazional la o serie de pacienţi că, deşi au tolerat medicamentul fără nici o reacţie, au prezentat o proliferare accentuată a limfocitelor T în cazul efectuării testului de transformare limfocitară. Ca o excepţie, s-a constatat că paracetamolul produce un răspuns proliferativ extrem de accentuat fără să existe o sensibilizare la acest medicament, respectiv reacţii fals-pozitive.

La testele TTL convenţionale se pot identifica reacţiile alergice la diverşi metaboliţi necunoscuţi. De asemenea, condiţiile de efectuare a TTL au o mare importanţă în aprecierea rezultatelor contribuind într-o mare proporţie la apariţia rezultatelor fals-negative sau fals-pozitive.

Numeroasele puncte de vedere privind sensibilitatea şi specificitatea TTL îşi au originea în limitele acestui test. Aceste limite sunt date în primul rând de faptul că testul este foarte complex (trebuie menţinută cultura de limfocite între 3 şi 6 zile) rezultatul este dat după câteva zile, există diferenţe semnificative între rezultatele date de diverse laboratoare şi au o slabă reproductibilitate în timp (68).

Este important faptul că TTL este folosit mai mult pentru a confirma un diagnostic (un medicament incriminat) decât pentru a descoperi noi diagnostice (alergene) care nu sunt suspectate de manifestările clinice (52).

Toate aceste aspecte fac din acest test unul uzual, dar necrucial în aprecierea posibilităţii ca medicamentul suspicionat să fie cauza unei reacţii alergice.

S-a încercat să se stabilească existenţa unei corelaţii între datele obţinute din anamneză şi din examenul clinic grupate într-un aşa-numit scor de improbabilitate clinică şi valorile pozitive ale TTL la câteva medicamente. Astfel, în cazul penicilinei din 26 de pacienţi cu alergie la penicilină (scor de imputabilitate redus), TTL a fost negativ la 15 cazuri în timp ce la 11 pacienţi cu acest scor mare (probabilitate mare de alergie) TTL a fost pozitiv în toate cazurile. Utilizând acest sistem, corelaţia între imputabilitatea clinică şi pozitivitatea TTL a fost bună pentru aspirină, trimetoprim-sulfometoxazol şi scăzută pentru xilocaină şi porfifenazonă (71).

Scanned with OKEN Scanner

6.2.d Determinarea de mediatori

O serie de mediatori care apar în cursul reacţiilor de hipersensibilitate se pot determina cantitativ în sânge şi urină, ca şi în alte lichide biologice. În cazul reacţiilor alergice la medicamente este important să se determine în special mediatorii care apar în partea finală a răspunsului imun mai ales în cazul reacţiilor de hipersensibilitate imediată. S-au putut determina: histamina, acidul N-metil-4-imidazol acetic (MIAA-un metabolit al histaminei); prostaglandina F_2alfa-11 beta (metabolit al prostaglandinei D2) şi triptaza sau factori chemotactici (52). În general, aceşti mediatori sunt produşi şi eliminaţi prin activitatea mastocitelor, bazofilelor şi leucocitelor şi se pot determina în sânge şi urină. Dar existenţa lor în aceste lichide biologice este de ordinul orelor dispărând rapid. Valorile obţinute prin determinarea cantitativă a acestor mediatori nu sunt întotdeauna concordante cu amploarea şi evoluţia simptomatologiei clinice. Din aceste două motive determinarea cantitativă a acestor mediatori este limitată. În cazul alergiei medicamentoase investigarea acestor mediatori nu aduce date noi sau directe despre inducerea unei reacţii alergice de către un medicament. Datele obţinute pot constitui un argument pentru demonstrarea existenţei unei reacţii alergice posibil indusă de un anume medicament.

Histamina ca şi MIAA se determină prin metoda RIA sau prin diverse metode colorimetrice. Nivele ridicate de histamină se pot observa în ser imediat după activarea mastocitelor şi ajung la nivele minime sau chiar absente într-un interval de timp de o oră. Persistenţa activării mastocitelor poate prelungi acest interval dar nu foarte mult. MIAA are cam aceeaşi curbă de apariţie şi diminuare ca şi histamina. În scop de cercetare se efectuează determinarea de histamină şi MIAA atât în sânge cât şi în urină. Determinarea histaminei şi a MIAA în urină trebuie să ţină seama de posibilitatea ca nivelele urinare ale acestora să fie influenţate de alimentaţia bogată în histamină şi de eventuala prezenţă a unei infecţii urinare care acidifică urina şi pot modifica rezultatele. Apariţia şi dispariţia rapidă a histaminei în ser limitează mult valoarea determinării acesteia. S-a încercat cu mai mulţi ani în urmă să se administreze un antigen şi să se măsoare eliberarea de histamină în ser. Acest tip de probă nu depăşeşte în sensibilitate RAST, nu este lipsită de risc şi prezintă numeroase reacţii fals- pozitive sau fals-negative (72). O variantă a acestei metode este dozarea histaminei în supernatantul care se obţine în aşa-numitul test de activare a bazofilelor. Activarea bazofilelor se realizează prin contactul cu alergenele medicamentoase de studiat. Autorii consideră rezultatele obţinute apropiate de rezultatele de la prick-test, dar aprecierea s-a făcut pe un număr redus de cazuri (74).

Determinarea prostaglandinei F_2alfa-11 beta se face în ser unde apare după activarea mastocitelor şi se menţine 1-2 ore, mai mult decât histamina, iar apoi se poate detecta în urină. Nu s-a stabilit până în prezent o valoare clinică pentru prostaglandina F_2alfa-11 beta.

În schimb, determinarea triptazei serice reprezintă un marker deosebit de specific al activării mastocitare. Triptaza este o protează neutră de 130 KD care se găseşte în granulele secretorii la toate tipurile de mastocite. Se apreciază că triptaza constituie 20% din totalul proteinelor celulare ale mastocitelor umane. În ser triptaza apare imediat după activarea mastocitelor, se menţine cu valori ridicate un interval de 4 ore sau chiar mai mult, persistând în ser până la 12 ore.

Scanned with OKEN Scanner

Prezența triptazei în ser (valori peste 1U/L) semnifică activarea mastocitelor, în special în cursul unei reacții anafilactice. De valoare sunt rezultatele pozitive, rezultatele negative sunt însă interpretabile datorită faptului că există multe reacții fals-negative (13, 52).

S-a încercat folosirea leucotrienelor în evidențierea reacțiilor alergice la medicamente. Modul de identificare a leucotrienelor care apar în cursul reacțiilor alergice poartă numele general de: testul de stimulare celulară cu antigenul *(cellular antigen stimulation test- CAST).* Principiul acestui test constă în stimularea in vitro a bazofilelor de la un pacient cu IL-3 și alergen urmată de determinarea sulfo leucotrienelor eliberate sau generate "de novo". Determinarea propriu-zisă a sulfo leucotrienelor se face printr-o metodă imunoenzimatică (76). Stimulate, bazofilele vor genera sulfoleucotriena L_4 și metaboliții săi LTD_4 și LTE_4. De menționat că formarea sulfoleucotrienei 4 poate fi IgE independentă sau IgE dependentă. Utilizând acest test la 25 de pacienți alergici la antiinflamatoare nesteroide Kubota (75) evidențiază o sensibilitate a testului de 60-80% și o specificitate de 70-100% considerând acest test un test foarte bun pentru a identifica reacțiile de hipersensibilitate la antiinflamatoarele nesteroide. Utilizarea încă redusă a acestui tip de test în clinică nu permite însă rezultate definitive.

6.2.e Testul de citotoxicitate leucocitară

Acest tip de test încearcă să investigheze metaboliții unui medicament presupus a fi indus o reacție alergică. Principiul acestui tip de test presupune incubarea medicamentului respectiv cu un preparat obținut din ficat de șoarece ca sursă de enzime oxidative (citocromul P-450). Această mixtură este incubată cu limfocitele pacientului cu reacție alergică. Procentajul limfocitelor moarte datorită apariției metaboliților este utilizat ca index pentru aprecierea citotoxicității metaboliților medicamentului respectiv. Acest test utilizat inițial de Spinberg este utilizat în prezent mai puțin pentru reacții alergice obișnuite la medicamente cât pentru reacții severe de hipersensibilitate (sulfonamide, anticonvulsivante aromatice) care evoluează cu sindrom febril accentuat și prelungit, eritem masiv, stare generală alterată. Aceste simptome se întâlnesc în necroliza toxică epidermică sau forme severe de eritem polimorf. Efectuarea testului presupune în mod necesar un martor pozitiv și un martor negativ ca și repetarea testului indiferent de primul rezultat. Sensibilitatea și specificitatea acestui test nu sunt îndeajuns cunoscute (13, 73). De remarcat faptul că, în cazul reacțiilor alergice de tip urticarian, acest tip de reacție este extrem de redus, depășind cu puțin sau chiar având valorile martorului negativ. Metaboliții obținuți in vitro prin activitatea citocromului P-450 pot avea în unele cazuri activitate de antigen, dar până în prezent încercările de a determina activitatea lor antigenică au fost mai puțin concludente (77).

6.2.f Determinarea complementului seric

În alergia la medicamente determinarea complementului seric total C_{H50} sau a fracțiunilor de complement C3, C4 aduc puține date care ar putea fi folosite

pentru un diagnostic. Dar determinarea produşilor de activare a complementului C3a, C4a, C5a poate ajuta la diagnosticul diferenţial atunci când se pune problema unui angioedem ereditar. În acest caz, există o deficienţă în funcţionarea inhibitorului fracţiunii C1 ca şi o scădere a nivelului seric a fracţiunii C4. Dozarea complementului seric nu dă date despre activitatea ca alergen a unui medicament (13).

6.2.g Citometria de flux

Este cunoscut faptul că medicamentul poate induce o proliferare celulară în caz că este adăugat la o cultură de limfocite recoltate de la un pacient sensibilizat la acel medicament. Proliferarea limfocitelor T (transformarea lor blastică) este proporţională cu gradul de sensibilizare. La un anumit număr de blaşti se consideră prin tatonări succesive că readministrarea medicamentului respectiv va declanşa o reacţie alergică. Citometria de flux folosită în alergia medicamentoasă reprezintă o variantă modernă a testului de transformare limfocitară. În general, prin citometria de flux se pot stabili la nivelul limfocitelor două grupe de parametri celulari: markeri membranali de tipul CD3, CD4, CD8 şi o a doua grupă de parametri legaţi de ciclul celular. Acest al doilea aspect este folosit în diagnosticul alergenelor medicamentoase. Practic prin intermediul citometriei de flux se poate aprecia într-o populaţie de limfocite definite, repartiţia numerică a acestor celule în funcţie de fazele ciclului celular. Această apreciere se face într-o populaţie de limfocite în contact cu antigenul/medicamentul presupus a induce reacţia alergică, într-o populaţie fără contact cu antigenul (martor negativ) şi într-o populaţie de limfocite stimulate cu un mitogen (PHA). Se apreciază limfocitele în faza S şi în faza G_2 + M a ciclului celular respectiv a fazelor ce sugerează diviziunea şi proliferarea (faza de sinteză şi mitoză) (78).

Interpretarea valorilor obţinute trebuie făcută în funcţie de valorile celor doi martori: pozitiv şi negativ. În condiţii normale, nestimulate antigenic un număr de limfocite T din totalul limfocitelor dintr-o populaţie sunt în faza S+ G_2M. Dar dacă valorile obţinute la populaţiile stimulate de medicamentul cercetat sunt prea aproape de valorile normale, există riscul de reacţii fals-pozitive. Situarea acestor valori prea aproape de valorile obţinute la martorul pozitiv face ca să existe riscul unei reacţii fals-negative.

Citometria de flux a fost utilizată şi pentru a identifica bazofilele activate de alergen/medicament. Astfel, s-a căutat să se identifice markerul CD63 de pe suprafaţa bazofilelor activate. La testarea unui număr de 115 pacienţi alergici la diverse medicamente, rezultatele au fost: receptor CD63 au fost detectaţi la 71% din pacienţi. Comparativ, efectuându-se testele cutanate şi testul de decelare a histaminei la acelaşi lot de 115 pacienţi rezultatele au arătat că testele cutanate au fost pozitive la 71 de pacienţi, iar testul de decelare a histaminei a fost pozitiv la 24 de pacienţi (81).

Există de asemenea numeroase condiţii care trebuie îndeplinite pentru obţinerea unor valori corecte. Una dintre acestea ar fi concentraţiile în care trebuie adăugat alergenul (medicamentul) sau mitogenul (79). În prezent, deşi această metodă a fost propusă de mai mulţi ani, există puţine studii sau pacienţi investigaţi pentru a se putea aprecia valoarea acestei metode.

Scanned with OKEN Scanner

6.2.h Imunoblot

Prin această metodă, se poate caracteriza un antigen sau un anticorp, aflat într-un câmp electric, pe o suprafață solidă. Materialul separat electroforetic (de obicei gel ex. PDGS) este transferat pe o membrană solidă, de nitroceluloză de obicei. Până în prezent, s-au utilizat numeroase suprafețe solide și proceduri de transfer (cel mai des prin electrodiluție). Substratul solid este pus în contact cu anticorpul direcționat contra antigenului din materialul separat. Filtrul de nitroceluloză reacționează cu anticorpul (sau antigenul). Se formează un complex antigen/anticorp imobilizat pe filtru și identificat prin reactanți marcați (ex. radiomarcare, marcare enzimatică).

S-a demonstrat că numeroși epitopi ai diverselor antigene având mai mult o structură secvențială decât conformațională pot fi studiați prin această metodă. S-au folosit epitopi din alergene ca: polen, *Aspergillus fumigatus,* iar dintre medicamente penicilina dar și alte antibiotice. Studiile de acest gen sunt încă experimentale rezultate mai bune putând fi în cazul benzilpenicilinei față de determinanții antigenici ai unor medicamente ca: amoxicilina, ampicilina, cefalotina (80).

6.2.i Investigarea bazofilelor

Bazofilele reprezintă 1% din populația de celule din sângele unui individ normal. Ca și celulele mastocitare bazofilele stochează histamina în granulele metacromatice care se găsesc în citoplasma lor. Antigenele (medicamentele) se cuplează cu anticorpii IgE de pe suprafața bazofilelor eliberând histamină alături de alți mediatori prin degranulare.

S-au evidențiat până în prezent două tipuri de metode. Una în care bazofilele izolate de la pacient sunt incubate cu antigenul ceea ce va produce degranularea cu eliberare de histamină și alți mediatori. Această cantitate de histamină care se poate doza este crescută în condițiile de hipersensibilizare (prezența de IgE specific pe membrana bazofilelor) a pacientului la medicamentul respectiv. Al doilea tip de metode se bazează pe evidențierea granulelor metacromatice sau a markerilor de activitate de pe suprafața bazofilelor atunci când sunt incubate în prezența antigenului.

Prima metodă este în prezent folosită numai în anumite studii, existând riscul unor numeroase reacții fals-pozitive.

A doua reacție este folosită numai experimental fără a intra în practica clinică. Numărul mic de studii cu această metodă nu a permis o apreciere unanimă privind specificitatea și sensibilitatea lor (83, 84).

6.2.j Modele animale

Modelele experimentale animale sunt folosite de mai mulți ani pentru studiul reacțiilor de hipersensibilitate multe dintre ele fiind standardizate. Un exemplu este inducerea anafilaxiei sistemice la porcul de Guineea prin diverse preparate în special microbiene, dar folosirea acestui model pentru preparate umane nu a avut rezultatele scontate, în sensul că rezultatele acestor teste nu a avut o va-

Scanned with OKEN Scanner

loare predictivă mare. În cazul în care s-au folosit substanţe cu moleculă mică, anafilaxia a putut fi indusă într-un număr mic de cazuri.

Modelele experimentale care virau hipersensibilitatea întârziată respectiv hipersensibilitatea de contact cutanată au fost mai uşor de realizat şi cu o valoare predictivă mult mai bună.

S-a căutat să se folosească în modelele animale pentru studiul reacţiilor alergice şoareci cu modificări genetice la nivelul sistemului imun. S-au folosit şoareci transgenici knock-out, dar rezultatele sunt în curs de evaluare. Un model foarte cunoscut este modelul LLNA *(mouse IgE test),* dar rezultatele cu alergene medicamentoase sunt încă mai puţin certe în privinţa valorii predictive a acestor rezultate. Cele mai noi modele animale folosesc şoareci cu defecte genetice la nivelul căii de transmitere a semnalului apoptotic FAS ligand/FAS. Rezultate deosebite s-au evidenţiat utilizând alergene cu moleculă mică (chiar o serie de medicamente) în afecţiuni ca: necroza epidermală toxică, erupţii pigmentare fixe (85).

Bibliografie

1. DeMOLY P., MICHEL F. B., BOUSQUET J., In vivo methods for study of allergy skin test techniques and interpretation, In: Allergy Principles and Practice, Edit. Middleton E., 1998.
2. VAN ARSDEL P.P., LARSON E.B., Diagnostic tests for patients with suspected allergic disease, Ann. Intern. Med., 1989, 110(4), 304-312.
3. PEPYS J., Skin testing, Br. J. Hosp. Med., 1975, 14, 412-425.
4. ADINOFF A.D., ROSIONIEC D.M., McCALL L.L., Immediate skin test reactivity to food and drug administration approved standard extract, J. Allergy Clin. Immunol., 1990, 86, 766-774.
5. LESSOF M.H., BUISSERET P.D., MERRER J. et al, Assessing the value of skin prick tests, Clin. Allergy, 1980, 10, 115-120.
6. TEN R.M., KLEIN J.S., FRIGAS E., Allergy skin testing, Mayo Clin. Proc., 1995, 70, 783-786.
7. PATTERSON R., DeSWARTE R.D., GREENBERGER P.A. et al, Drug allergy and protocols for management of drug allergies. Second Edition. Oceanside Publications, Inc. Providence, Rhode Island, 1995, 2, 5-9.
8. MALLING H.J., Quantitative skin prick testing, Allergy, 1987, 42, 196-204.
9. BORDIQNON V., PARMIANI S., Reproductibility and use of low-concentration skin prick test, Invest. Allergol. Clin. Immunol., 2000, 10(2), 78-82.
10. ROCHES A.D., PARADIS L., BOUQEARD Y. H. et al, J. Clin. Immunol., 1986, 98, 522-527.
11. ANDERSON M.W., DeSHAZO R.D., Studies of the mechanism of ace inhibitor associated angioedema. The effect of an ace inhibitor on cutaneous responses to bradykinin, codeine and histamine, J. Allergy Clin. Immunol., 1990, 85, 856-858.
12. EID M.J., LOCKEY R.F., TURKELTAUB P.C. et al, Survey of fatalities from skin testing and immunotherapy 1985-1989, J. Allergy Clin. Immunol., 1993, 92, 6-15.
13. WEISS M.E., ADKINSON F.N., Diagnostic testing for drug hypersensitivity, Immunol. Allergy Clin. North Am., 1998, 18(4), 731-744.
14. DEMOLZ P., HILLAIRE-BUZS D., BLAYAC J.P. et al, Allergies médicamenteuses prise en charge et actualités, Presse Méd., 1998, 27, 1406-1411.
15. BARBAUD A., REICHERT-PENETRAT S., TRECHOT P. et al, The use of skin testing in the investigation of cutaneous adverse drug reaction, Br. J. Dermatol., 1998, 139, 49-58.
16. ATKINSON N.F. Jr., Diagnosis of immunologic drug reaction, New Engl. Allergy Proc., 1984, 87, 805-811.
17. LIN R.Y., A perspective on penicillin allergy, Arch. Intern. Med., 1992, 152, 930-937.
18. RESSLE R.C., NEAG P.M., MENDELSON L.M., A liquid cromatographic study of stability of the minor determinants of the penicillin allergy: a stable determinant mixture skin test preparation, J. Pharm. Sci., 1985, 74, 448-464.
19. SOGN D.D., EVANS I.R., SHEPHERD G.M. et al, Penicillin skin testing reliable in detecting allergy, Arch. Intern. Med., 14992, 152, 1025-1032.

Scanned with OKEN Scanner

20. SULLIVAN T.J., WEDNER H.J., SHATZ C.S., Skin testing to detect penicillin allergy, J. Allergy Clin. Immunol., 1981, 68, 171-180.
21. GREEN G.R., ROSENBLUM R.H., SWEET I.L., Evaluation of penicillin hypersensitivity value of clinical history and skin testing with penicilloyl polylysine and penicillin G, J. Allergy Clin. Immunol., 1977, 60, 339-343.
22. GADDE J., SPENCE M., WHEELER B., Clinical experience with penicillin skin testing in a large inner-city STD Clinic, JAMA, 1993, 270(20), 2456-2463.
23. BROWN B.C., PRICE E.V., MOORE M.B., Penicilloyl-polilysine as an intradermal test of penicillin sensitivity, JAMA, 1964, 189, 599-604.
24. GADDE J., WHEELER B., ADKINSON N.F. Jr., Relative contribution of minor determinant mixture (MDM of penicillin), J. Allergy Clin. Immunol., 1985, 75, (suppl.), 108, abstract.
25. WEISS M.E., ADKINSON N.F.-Jr., Immediate hypersensitivity reactions to penicillin and related antibiotics, Clin. Allergy, 1988, 18, 515-523.
26. PATRIARCA G., SCHIAVINO B., NUCERA E., MILANI A., Positive allergological test may turn negative with no further exposure to the specific allergen: a long-term, prospective, follow-up study in patients allergic to penicillin, Invest. Allergol. Clin. Immunol., 1996, 6(3), 162-165.
27. BLANCA M., TORRES J., GRAUA J.J., Natural evolution of skin test sensitivity in patients allergic to ?-lactam antibiotics, J. Allergy Clin. Immunol., 1999, 103, 918-924.
28. ANNE S., REISMAN R.E., Risk of administering cephalosporin antibiotics to patients with histories of penicillin allergy, Ann. Allergy Asthma Immunol., 1995, 74, 167-173.
29. LIEBERMAN P., PATTERSON R., METZ R. et al, Allergic reaction to insulin, JAMA, 1971, 215, 1106.
30. GRUCHALLA R.S., SULLIVAN T.J., In vivo and in vitro diagnosis of drug allergy, Immunol. Allergy Clin. North Am., 1991, 11(3), 595-610.
31. CHALANDER M.J., GRAMMER M.J., PATERSON M.J., Provocative challenge with local anesthesic in patients with prior history of reaction, J. Allergy Clin. Immunol., 1987, 779, 883-889.
32. GOREVIC P.D., In: Allergy. Second Edition, Ed. W.B. Saunders Co., Philadelphia-London - Toronto, 1997, 35, 620-633.
33. WASSERFALLEN J.B., FREI P.C., Long term evaluation of usefulness of skin and incremental challange test in patients with history of adverse reaction to local aneshetics, Allergy, 1995, 50(2), 162-163.
34. MAURI-HELLWEG D., BETTENS F., MAURI D. et al, Activation of drug specific CD4+ and CD8+ T cells in individuals allergic to sulfonamides, phenytoin and carbamazepine, J. Immunol., 1995, 155(1), 462-472.
35. ALECU M., GHYKA G., COMAN G., The delayed hypersensitivity blocking by alpha interpheron (roferon), Congress- Dermatology 2000, Viena 2000, May 1993, Programme and Book abstract, 1993, No. 577, 236
36. CALKIN J.M., MAIBACHH H.I., Delayed hypersensitivity drug reaction diagnosed by patch-testing, Contact Dermatitis, 1993, 29(3), 223-233.
37. BRETHNACI S.M., HINTNER H., Réaction cutanées médicamenteuse, Ed. Bertrand Richet, Edit. Arnette, France, 193, 20, 363-376.
38. BRUYNZEEL D.P., MAILBACH H.J., Patch-testing in systemic drug eruption, in Skin Reaction to Drugs, Eds.Kauppinen K., Alanko K., CRC Press, Boca Raton, Boston - London, 1998, 9, 97-109.
39. BARBAUD A., BECHERT-PENETRAT S., TRECHOT P. et al, The use of skin testing in investigation of cutaneous adverse drug reaction, Br. J. Dermatol., 1998, 139(1), 49-58.
40. OSAWA J., NAITO S., AIHAR M. et al, Evaluation of skin test reaction in patients with non-immediate type drug eruption, J. Dermatol., 1990, 17, 235-239.
41. PARTIARCA G., SCHIAVINO D., ROMANO A. et al, Status of patch and other skin tests in diagnosis of systemic penicillin allergy, Allergologia et Immunologia, 1987, 15(1), 1-5.
42. ALANKO K., Topical provocation of fixed drug eruption. A study of 80 patients, Contact Dermatitis, 1994, 31(1), 25-27.
43. KAUPPINEN K., STUBB S., Drug eruption causative agents and clinical types. A series in patients during 10-year period, Acta Derm. Venerol., 1984, 64, 320-326.
44. DeSWARTE R.D., PATTERSON R., Drug allergy in allergic diseases. Diagnosis and Management., Ed. Roy Patterson, Edit. Lippincott-Raven, Philadelphia, New York, Fifth Edition, 1997, 17, 317-407.
45. HEIN UR., CHANTRAINE-HESS S., WORM M. et al, Evaluation of systemic provocation tests in patients with suspected allergic and pseudoallergic drug reaction, Acta Derm.Venerol., 1999, 72(2), 139-142.

Scanned with OKEN Scanner

46. W. J. PICHLER, Medikamenten allergie, terapeutische umschau, 1994, 51(1), 55-60.
47. ARNAUD A., VERVLOT P., Allergie medicamenteuse in allergologie, Ed. J. Charpen, Second edition, Flammarion, Paris, 1986, 52, 649-682.
48. KAUPPINEN K., Rational performance of drug challenge in cutaneous hypersensitivity, Semin. Dermatol., 1983, 2, 227.
49. SHEAREER W.T., Specific diagnostic modalities IgE, Skin tests and rast, J. Allergy Clin. Immunol., 1989, 84(6 pt 2), 1112-1116.
50. ADKINSON N.F. Jr., Tests for immunological drug reactions, New Engl. Allergy Proc., 1984, 45, 104-110.
51. GRIFFIH H.W., Complete guide to medical tests, Fisher Book, 2000, 116-124.
52. HOMBURGER H.A., Method in laboratory immunology, In: Allergy. Principles and practice, Ed. Midleton E., 4-th Edition, 1998, 31, 417-440.
53. JACOB G.L., HOUMBURGER H.A., The analytical accuracy of specific IgE antibody results determined by a blind proficiency survey, J. Allergy Clin. Immunol., 1982, 69, 110-115.
54. WORRALL G.J., HULL C., BRIFFETT E., RAST testing for penicillin allergy in family practice, CMAJ, 1994, 150(1), 37-41.
55. ALONSO R., BOTEY J., PENA J.M. et al, Specific IgE determination using the CAP system: comparative evaluation with RAST, J. Invest. Allergol. Clin. Immunol., 1995, 5(3), 158-168.
56. PASCUAL C., CRESPO J.F., QUIRALTE J. et al, In vitro detection of specific IgE antibodies to erithromicin, J. Allergy Clin. Immunol., 1995, 95(3), 668-671.
57. DeHAAN P., BOORSMA D.M., KAISBEEK G.L., Penicillin hypersensitivity, Allergy, 1979, 34, 111-118.
58. HERVE M., De La ROCQUE F., BOUHANNA A et al., Arch. Pédiatr., 1998, 5(5), 503-509.
59. VINCENT J.H., JANOWSKI M., MENLOVE R., Protamine allergy reaction during cardiac catheterization and cardiac surgery. Risk in patient taking protamine-insulin preparation, Cathet. Cardiovasc. Diagn., 1991, 23, 164-168.
60. DOVE A.F., THOMAS D.J.B., ARONSTAM A. et al, Hemolite anemia due to penicillin, Br. Med. J., 1995, 3, 684-690.
61. DOBOZY A., HUNIADI J., KENDERESSY A.S.Z., SIMON N., Lymphocyte transformation test in the detection of drug hypersensitivity, Clin. Exp. Dermatol., 1981, 6, 367-372.
62. LIVINI E., HALEVY S., STAHL B., JOSHUA H., The appearance of macrophage migration-inhibition factor in drug reaction, J. Allergy Clin. Immunol., 1987, 80, 843-848.
63. SARKANY L., Lymphocyte transformation in drug hypersensitivity, Lancet, 1967, 1, 743-744.
64. HALPERN B., KY NT, NOUHAL A., Diagnosis of drug allergy in vitro with the lymphocyte transformation test, J. Allergy, 1967, 47, 168-181.
65. HERTL M., GETSEL G., BOECKER C., MERK H.F., Selective generation of CD8+T cell clone from the peripheric blood of patients with cutaneous reaction to beta-lactam antibiotics, Br. J. Dermatol., 1992, 18, 619-625.
66. WARRINGTON R.J., TISE K.S., Lymphocyte transformation studies in drug hypersensitivity, Can. Med. Assoc. J., 1979, 120, 1089-1094.
67. BERG P.A., BRATTIG N., DIAO G.J. et al, Diagnose arzneimittel-bedingter nebenwirkungen mit hilfe des lymphozyten transformationstets, Allergologie, 1983, 6, 67-81.
68. NYFELER B., PICHLER W.J., The lymphocyte transformation test for diagnosis of drug allergy - sensitive and specificity, Clin. Exp. Allergy, 1997, 27, 175-181.
69. BARNA B.P., COGATE P., DEODHAR S.D., MOEDER, Lymphocyte transformation and rast tests in drug hypersensitivity, Am. Clin. Soc. Pathol., 1980, 73, 172-176.
70. MAURI-HELLWEG D., BETTENS F., MAURI D. et al, Activation of drug specific CD4+ and CD8+ T cells in individual allergic to sulfonamides, phenytoin and carbamazepine, J. Immunol., 1995, 155(1), 462-472.
71. PEREZ T., DAYER E., GIRARD J.P., Réaction allergiques aux médicaments: corelation entre le scor d'imputabilité clinique d'un médicament et sa capacité à induire une prolifération cellulaire in vitro, Méd. Hyg., 1989, 47, 1982-1989.
72. xxx COUNCIL ON SCIENTIFIC AFFAIRS, In vitro testing for allergy: report II of the allergy panel, JAMA, 1987, 258, 1639-1643.
73. SHEAR N.H., SPIELBERG S.P., GRAND D.M., Differences in metabolism of sulfonamides predisposing to idiosyncratic toxicity, Ann. Intern. Med., 1986, 77, 133-139.
74. TAMIN S., LAURET M.G., DROUET M., Dosage de l'histamine sur les surnageants du test d'activation des basophiles: applications à l'allergie aux venins d'hymenoptères et à l'allergie médicamenteuse - étude préliminaire, Allergie et Immunologie, 1999, 31(2), 36-44.
75. KUBOTA Y., IMAYAMA S., TOSHITAMI A. et al, Arch. Allergy Immunol., 1997, 14, 361-366.

Scanned with OKEN Scanner

76. DeWECK A.L., Cellular allergen stimulation test (cast): a new dimension in allergy diagnosis, ACI News, 1993, 11(5), 9-14.
77. HERTL M., MERK H.F., J. Invest. Dermatol., 1995, 105, 95S-98S.
78. SABBAH A., BRUCHMANN C., DROUET M. et al., Etude du cycle cellulaire par cytométrie de flux dans l'allergie médicamenteuse, Allergie Immunologie, 1993, 25(3), 88-97.
79. BACH B.A., Critical elements of quality control and quality assessment in flow-cytometril-DNA assays, Clin. Immunol. Newsletter, 1992, 12(2), 7-21.
80. WARBRICKEV, THOMAS A.L., STEYSKAL V., An analysis of beta-lactam derived antigens on spleen cell and serum proteins by Elisa and Western blotting, Allergy, 1995, 50(11), 910-917.
81. MONNERET G., DUMENIL V., BENOIT Y. et al, Biological diagnosis of immediate drug allergy comparative study of histamine eliberation tests and CD63 expression by flow cytometry, Allerg. Immunol. (Paris), 1999, 31(9), 307-310.
82. NEUMAN N.J., HOLZLE E., PLEWING G. et al., Fotopatch testing: the 12-year experience of the German, Austrian and Swiss photopatch test group, Am. Acta Dermatol., 2000, 42(2), 183-192.
83. LI L., LI Y., REDDEL S.W. et al, Identification of basophitic cell that express mast cell granule proteases in the peripheral blood asthma, allergy and drug reactive patients, J. Immunol., 1998, 161, 5079-5086.
84. PREDESCU M., Histamine release from basofil leucocytes from HIV infected patients, J. Immunol., 1993, 40(3), 286-294.
85. CHO-QUET-KASTYLEVSKY G., DESCOLES J., Value of animal models for predictind hypersensitivity reactions to medical product, Toxicology, 1998, 129, 27-35.

7. DIAGNOSTICUL REACŢIILOR ALERGICE LA MEDICAMENTE

Diagnosticul pozitiv al reacțiilor alergice la medicamente se stabilește ca în cazul celor mai multor boli cunoscute pe baza a trei grupe de date: date obținute din istoric, date obținute din examenul clinic și date obținute din investigațiile paraclinice.

Față de această regulă generală, există în cadrul diagnosticului reacției alergice la medicamente două particularități. Prima se referă la importanța celor trei grupe de date. Astfel în cazul reacțiilor alergice la medicamente datele obținute din istoricul bolii (anamneză) au o importanță covârșitoare în cele mai multe cazuri. Această importanță deosebit de mare nu exclude și nu minimalizează datele obținute din examenul clinic sau din investigațiile paraclinice. În cazul diagnosticului alergiei la medicamente se aplică perfect regula ca orice rezultat paraclinic să se aprecieze în contextul clinic și în funcție de istoricul bolnavului respectiv. O a doua particularitate a diagnosticului reacțiilor alergice la medicamente este modul de acțiune după stabilirea diagnosticului. În patologia generală după stabilirea diagnosticului se încearcă să se îndepărteze sau să se limiteze cauza (agentul patogen care a produs boala respectivă și să se limiteze sau să se corecteze până la nivelul normal al consecințelor simptomelor produse de agentul patogen). În cazul alergiei la medicamente acest principiu general rămâne în continuare valabil. Dar există cazuri când este necesar ca medicamentul care a produs o anumită reacție clinică (uneori chiar foarte gravă) să fie readministrat. Practic, în aceste cazuri din datele obținute atât din anamneză, cât și din examenul clinic și de laborator trebuie să se răspundă la întrebarea

Scanned with OKEN Scanner

privind o posibilă readministrare a medicamentului care ştim cu certitudine că a produs reacţia alergică. Mai mult, trebuie să se răspundă în ce condiţii se poate readministra medicamentul, sau ce măsuri terapeutice trebuie luate ca medicamentul să poată fi readministrat în condiţii de siguranţă maximă posibilă pentru pacient. Chiar dacă există aceste particularităţi diagnosticul reacţiilor alergice la medicamente trebuie să cuprindă sub o formă sau alta principalele tipuri de diagnostic din medicina generală : diagnosticul etiologic, diagnosticul formei clinice , diagnosticul funcţional şi diagnosticul complicaţiilor. Diagnosticul, ca şi în medicina generală, nu constituie un scop în sine, ci reprezintă etapa obligatorie şi necesară în fixarea tratamentului. Tratamentul se adresează sau ia în consideraţie (cazurile ideale) toate tipurile de diagnostic.

7.1 Istoric (anamneză)

Anamneza efectuată în cazul alergiilor la medicamente are o importanţă extrem de mare pentru stabilirea diagnosticului. Datele obţinute din aceasta chiar dacă nu sunt patognomonice sunt esenţiale pentru a interpreta datele obţinute din examenul fizic şi de laborator şi, în final, pentru a stabili diagnosticul. Din aceste motive, se impune ca efectuarea anamnezei să fie deosebit de minuţioasă, completă, întinsă pe o perioadă de minimum două săptămâni (sau patru săptămâni) înainte ca reacţia alergică să apară. Sunt investigate toate medicamentele care au fost administrate sau pacientul şi le-a administrat singur, chiar în doză unică în această perioadă. Este practic o anchetă "criminalistică" ce încearcă să adune date cât mai multe şi cât mai complete pentru a stabili în ce măsură un anume medicament a provocat reacţia alergică pe care o prezintă bolnavul. Detaliind se poate spune că în efectuarea anamnezei se cunosc trei mari obiective: 1. stabilirea faptului că reacţia prezentată este o reacţie alergică; 2. care ar putea fi medicamentul ce a indus această reacţie alergică; 3. mecanismul prin care s-a produs această reacţie alergică (1).

O anamneză detaliată presupune date despre: 1) debutul afecţiunii, cursul şi durata simptomelor, ca şi coordonarea între aceste date; 2) descrierea simptomelor cu un plus de atenţie asupra organelor sau aparatelor implicate; 3) asocierea (posibilă) temporală între administrarea medicamentelor şi simptomele prezentate; 4) o listă detaliată a medicamentelor prescrise şi neprescrise pe care le-a luat pacientul înintea apariţiei reacţiei alergice (fiind importantă doza unică sau multiplă, perioada de tratament, calea de administrare; 5) un istoric detaliat al reacţiilor alergice anterioare pe care le-a prezentat bolnavul (medicamentul care le-a produs şi tipul acestor reacţii) şi chiar suspiciunile de reacţii alergice pe care le-a prezentat bolnavul; 6) tratamentul care a fost administrat bolnavului pentru reacţia alergică la medicamente anterioare ca şi manevrele care au fost necesare pentru a preveni aceste reacţii. Sunt luaţi în consideraţie şi o serie de factori de risc legaţi de pacient cum ar fi: vârsta, sexul, polimorfismul familial sau genetic al moleculelor HLA-DR, sau a căilor de metabolizare a medicamentului şi, în final, atopia (2).

Toate datele obţinute din anamneză îşi au importanţa lor, dar este esenţial de stabilit relaţia temporară care există între administrarea medicamentului şi apariţia reacţiei alergice (sau chiar nealergice) indusă de medicamente.

Scanned with OKEN Scanner

Stabilirea cu certitudine a acestei relații (de fapt o relație cauză-efect) reprezintă un pas important în diagnosticul unei reacții alergice la medicamente.

De fapt, acest tip de date presupun a investiga și cunoaște perioada de timp de la începutul administrării medicamentului și până la apariția reacției alergice. Ce se întâmplă dacă medicamentul este oprit de la administrare și ce se întâmplă dacă medicamentul este readministrat. În practica obișnuită pentru diagnosticul curent (inițial) accentul cade pe primul aspect celelalte două necesitând un timp pentru evaluare.

Trebuie ținut cont de faptul că relația temporală dintre medicament și apariția reacției alergice, de fapt timpul scurs de la administrare până la apariția primelor simptome ale reacției alergice este dependent atât de medicament (structură, doză, cale și ritm de administrare) cât și de tipul de reacție indus.

Astfel, în cazul reacțiilor anafilactice la pacienții hipersensibilizați anterior reacția apare imediat de la câteva secunde la câteva ore cu un maxim în prima jumătate de oră de la administrare. Existența unor reacții lente *(late phase reaction)* datorate unor mecanisme de hipersensibilitate de tip III (formare de complexe imune) poate complica această apreciere.

În cazul unui răspuns primar, pacientul poate dezvolta o reacție alergică în primele trei săptămâni de terapie, cu un maxim în săptămâna a doua. Este cazul de cele mai multe ori al reacțiilor cutanate care apar în special în săptămâna a doua de tratament. Peste trei - patru săptămâni de tratament, este îndoielnic faptul că reacțiile apărute mai ales cele cutanate sunt reacții alergice în special când ne referim la alergia mediată IgE. În cazul unor simptome ca febră, artralgie, limfadenopatie, timpul de apariție poate depăși frecvent două săptămâni. În cazul bolilor autoimune sanguine (anemii hemolitice, trombocitopenii), timpul de apariție poate fi de asemenea mult mai lung.

Există însă și excepții, propiltiouracilul care poate da reacții după câteva luni de terapie (3).

Foarte mulți pacienți reclamă apariția simptomelor cutanate urticarie, edem Quincke, după 6-8 ore de la administrarea medicamentului existând un interval fără manifestări clinice între administrare și apariția simptomelor. Depășirea unui interval de 6-12 ore face improbabilă dar nu imposibilă apariția unei reacții de tip anafilactic. Dar trebuie ținut seama de intervalul de metabolizare a organismului a medicamentului respectiv cu apariția de metaboliți, de fazele întârziate ale reacției anafilactice sau de posibilitatea ca să intre în contact cu medicamentul respectiv (administrare sau alte tipuri de contact cu medicamentul).

În cazul hipersensibilității întârziate, timpul scurs de la administrarea medicamentului sau de la contactul cu medicamentul respectiv este mult mai lung. Astfel, în cazul dermitei de contact este 48-72 de ore, în cazul reacției de tip tuberculinic este de 48-72 de ore, iar în cazul unei reacții granulomatoase este de 21-28 de zile. O situație care se întâlnește în practică este prezența unui interval fără simptomatologie clinică în cursul desfășurării unei reacții alergice chiar când este vorba despre o reacție de tip imediat. Se întâlnește mai ales în cadrul unor reacții alergice manifestate prin sindrom urticarian. În general, dacă acest interval este de ordinul orelor, putem considera că este o reacție alergică bifazică, dar dacă depășește 24 de ore este greu de prespus că următorul episod urticarian să fie datorat tot medicamentului care a produs inițial sindromul urticarian. În cazul reacțiilor de tip întârziat, simptomatologia fiind mai ștearsă și evoluția reacției fiind mai lentă aceste episoade fără simptomatologie sunt greu

Scanned with OKEN Scanner

de interpretat. Se consideră în cazul inducerii medicamentoase că aceste episoade marchează sfârșitul reacției alergice induse de medicamentul respectiv, iar reapariția simptomatologiei în absența administrării medicamentului inductor s-ar datora altor cauze.

Se observă că valoarea diagnostică a relației temporale între administrarea medicamentului și apariția alergiei, deși foarte importantă, diferă în funcție de tipul reacției. Această valoare este deosebit de mare pentru reacțiile de hipersensibilitate imediată unde este ușor de observat. În cazul reacțiilor întârziate, valoarea diagnostică a acestei relații este teoretic la fel de importantă, dar practic este mai greu de observat și mai greu de stabilit. Greutatea în stabilirea acestei relații se datorează și faptului că în multe cazuri simptomatologia reacției alergice imediate sau întârziate se suprapune sau evoluează concomitent cu simptomatologia bolii de bază. Din aceste motive este de foarte mare valoare diagnostică observarea simptomatologiei la întreruperea medicamentului incriminat.

În cazul în care simptomatologia este sugestivă pentru reacțiile de hipersensibilitate imediată cutanate, aceasta se remite într-un interval de 6-24 de ore sau mai lung. Dacă apar leziuni care afectează stratul mai profund al pielii (exemplu o veziculă) acestea pot dura mai mult. În acest caz, este foarte important să nu confundăm leziunile reziduale, care sunt o continuare firească a celor active cu leziunile active propriu-zise. Tot în cazul reacțiilor cutanate, este importantă nu vindecarea completă a leziunilor care poate să dureze mai multe zile, ci apariția de leziuni noi la fel cu cele de la debut în acest interval. Dacă leziunile cutanate de debut sau alte tipuri de manifestări continuă să apară după un interval de trei zile (ținând cont și de metabolizarea medicamentului respectiv) este foarte puțin probabil ca acest medicament să fi declanșat reacția alergică respectivă. În cazul reacțiilor de hipersensibilitate întârziată este foarte dificil de apreciat intervalul în care trebuie să înceteze simptomatologia clinică indusă de un anume medicament. În cazul dermitei de contact, simptomatologia acută (eritem, veziculație) începe să diminue după un interval variabil de 1-3 zile, dar vindecarea leziunilor durează mult mai mult. Eritemele generalizate, maculo-papulare care apar frecvent în urma reacțiilor de hipersensibilitate întârziată încep să diminue într-un interval variabil de câteva zile de la încetarea administrării medicamentului. Și în acest caz, diminuarea simptomatologiei și lipsa de apariție a unor leziuni noi sau de extindere a celor vechi este de importanță și nu vindecarea leziunilor care poate dura și una sau două săptămâni.

În cazul reacției granulomatoase, intervalul de timp este mult mai lung. În acest ultim caz, valoarea diagnostică a acestor date este mult mai limitată.

Există însă și excepții. Un exemplu îl constituie eritemul fix medicamentos (pigmentar). În unele cazuri, pata pigmentară apare la un interval de timp de mai multe zile de la terminarea curei cu medicamentul respectiv putând persista mai multe săptămâni. O situație frecventă care apare în cursul efectuării anamnezei este relatarea bolnavului despre apariția în cursul vieții a unei reacții alergice la administrarea medicamentului care a indus apariția reacției actuale. Pentru a avea o valoare diagnostică, acest episod relatat de bolnav trebuie ca reacția descrisă să se asemene cât mai mult posibil cu reacția actuală și să existe legătură temporală între administrarea medicamentului și apariția reacției. Asemănarea între reacția descrisă și cea actuală presupune nu neapărat aceleași manifestări clinice, dar presupune în general reacții cu același mecanism. De exemplu, bolnavul relatează despre apariția unei reacții urticariene la penici-

Scanned with OKEN Scanner

lină și reacția actuală este edem Quincke și nu vasculită. Desigur, în interpretarea acestei situații există și un grad de relativitate. Dacă însă din efectuarea anamnezei rezultă că bolnavul a luat medicamentul suspectat în prezent fără nici o reacție, acest medicament nu este exclus de pe lista medicamentelor care ar putea induce reacția alergică actuală.

Odată stabilită relația temporală între administrarea medicamentului și simptomatologia prezentată de pacient se pune problema în ce măsură această simptomatologie are ca substrat un mecanism alergic. În caz afirmativ se încearcă să se stabilească în care dintre tipurile de reacție de hipersensibilitate s-ar putea încadra simptomatologia pe care o prezintă bolnavul. Sau în ce măsură simptomatologia prezentată aparține unei reacții imunologice diferențiindu-se de alte tipuri de reacții adverse sau reacții toxice.

Există câteva criterii care trebuie urmărite atât în anamneză, cât și în cazul examenului clinic și celor biologice care fac reacția respectivă posibil de încadrat cu mare probabilitate în cadrul reacțiilor alergice. Aceste criterii sunt: 1) simptomele și semnele clinice sunt compatibile cu o reacție imunologică dată de medicamente; 2) medicamentul respectiv prin structura sa chimică este asociat cu apariția de reacții alergice; 3) pacientul a primit anterior medicamentul respectiv în una sau mai multe ocazii; 4) nu există altă cauză pentru reacțiile prezentate de pacient, în cazul în care pacientul primește o medicație cunoscută că poate induce o reacție de hipersensibilitate. La acestea se adaugă rezultatele testelor sau investigațiilor de laborator compatibile cu o reacție de hipersensibilitate și evident relația temporală între administrarea medicamentului și apariția simptomelor clinice (2).

Aplicarea corectă a acestor criterii poate indica cu o certitudine acceptabilă dacă reacția prezentată de pacient este indusă de medicamentul incriminat. Dificultatea apare în modul de culegere a datelor și de încadrare a datelor obținute în unul dintre aceste criterii. Experiența medicului în realizarea anamnezei și încadrarea în aceste criterii are o foarte mare importanță.

7.2 Examenul clinic

Reacțiile alergice la medicamente pot afecta unul sau mai multe organe sau aparate în unele cazuri punând rapid în pericol viața bolnavului. În aceste condiții, examenul fizic se execută după regulile cunoscute ale examenului clinic general insistându-se asupra organelor și aparatelor implicate. În cazul șocului anafilactic indus de medicamente examenul clinic va fi adaptat la această situație apelând la serviciile de terapie intensivă. În cazul în care simptomele clinice sunt predominent cutanate se va apela la examenul dermatologic de specialitate. Un examen fizic complex interdisciplinar va fi efectuat ori de câte ori este necesar (sindromul Stevens-Johnson, epidermoliza necrotică etc.).

Simptomele clinice evidențiate prin examenul fizic, modul lor de debut și de evoluție, poate sugera tipul de reacție de hipersensibilitate în care se încadrează simptomatologia prezentată de pacient. Astfel, un sindrom urticarian, edemul laringian, hipotensiunea sau șocul anafilactic sunt simptome întâlnite cu o foarte mare frecvență în reacția de hipersensibilitate mediată IgE.

Scanned with OKEN Scanner

Pe de altă parte, eritemul maculopapular, artralgiile, limfadenopatia, uneori febra, eritrodermia apar cu o frecvență mai mare în cazul reacțiilor de hipersensibilitate întârziată. Sau apariția unei simptomatologii de tip boala serului sau a unor leziuni de tip vasculară sugerează un mecanism care are la bază formarea complexelor imune caracteristic reacției de hipersensibilitate de tip III. În unele cazuri, medicamentul poate induce o serie de simptome care pot fi caracteristice mai multor tipuri de reacții alergice. Se poate asocia frecvent o simptomatologie datorată reacției de tip I cu o simptomatologie de tip III sau IV îngreunând mult diagnosticul. În aceste cazuri, este important de știut care sunt tipurile de simptome pe care medicamentul respectiv le induce mai frecvent și în ce tip de reacții de hipersensibilitate se încadrează mai frecvent acestea. Și în acest caz există medicamente - cum ar fi penicilina - care pot da atât reacții de hipersensibilitate de tip I, cât și de tip III sau IV. Dar cele mai frecvente reacții realizate de penicilină sunt de tip I.

În afară de starea prezentă prin examenul fizic se urmărește și evoluția simptomatologiei clinice. Sunt de menționat două aspecte. Primul se referă la evoluția simptomelor în cursul șocului anafilactic. În special, modul de răspuns al pacientului la tratamentul administrat. În acest caz, examenul clinic trebuie focalizat pe evidențierea bronhospasmului, sindromul obstructiv al căilor respiratorii, wheezing, stridor, hipotensiune, disfuncție cardiacă. La acestea, se adaugă examinarea tegumentelor (paloare, sindrom urticarian) ale buzelor, uvula, și a permeabilității cavității bucale.

Al doilea aspect se referă la modul de evoluție al simptomelor clinice în momentul opririi tratamentului presupus a fi declanșat reacția alergică. Se urmăresc simptomele generale ca și cele cutanate. Din acest motiv, simptomatologia cutanată inițială trebuie foarte bine descrisă, specificându-se tipul leziunii sau erupției suprafețele pe care este localizată apariția de noi leziuni de același tip sau de leziuni diferite de cele inițiale și tendința de evoluție a acestora. Examenul fizic - deși foarte important - aduce date extrem de puține asupra etiologiei simptomelor clinice prezentate de pacient. Prin examenul fizic se certifică existența unui simptom, unei afectări a unui organ sau aparat dar nu oferă date asupra medicamentului care a indus acest simptom. De exemplu, prin examenul fizic se constată existența și evoluția unui sindrom urticarian dar există numeroase cauze care induc acest sindrom una dintre ele fiind administrarea de medicamente.

Cu toate acestea, examenul fizic nu este lipsit de importanță mai ales în cazurile atipice. De exemplu, prima prezentare la examenul medical în cazul unei alergii, mediate IgE, la penicilină poate fi o manifestare cardiacă datorată eliberării de mediatori care nu sugerează o reacție alergică (2).

7.3 Investigaţii biologice

Datele obținute din anamneză indică posibilitatea ca unul sau mai multe medicamente să fi indus reacția alergică pe care o prezintă bolnavul. Teoretic această prezumție ar trebui confirmată sau infirmată prin teste in vivo sau in vitro. Dar testele clasice folosite în alergologie aplicate la medicamente au o valoare relativă neputând confirma sau infirma o reacție alergologică indusă de medica-

Scanned with OKEN Scanner

mente. Principala cauză este faptul că nu se cunosc determinanţii antigenici ai fiecărui medicament. Cu toate acestea, pentru confirmarea datelor obţinute din anamneză se utilizează o serie de teste. Ordinea utilizării acestora pentru confirmarea unui medicament care ar fi indus o reacţie alergică este următoarea: teste cutanate, teste radioimunologice, sau teste imunoenzimatice şi excepţional teste de provocare.

Iniţial, se efectuează testele cutanate, cu precauţiile necesare pentru a nu declanşa o reacţie alergică gravă, folosind concentraţii neiritante pentru piele. Valoarea diagnostică şi predictivă a acestor teste este foarte bună pentru penicilină şi insulină şi mai scăzută pentru celelalte grupe de medicamente. Testarea cutanată a unor grupe de medicamente presupune fie o experienţă deosebită din partea medicului care efectuează testarea, fie cunoaşterea în literatură a rezultatelor testelor similare efectuate cu acele medicamente pentru a putea aprecia gradul de relativitate a rezultatelor obţinute, ca şi valoarea predictivă a acestor rezultate.

Un test (prick sau intradermic) pozitiv la penicilină, insulină, seruri heterologe, chimopapaină şi streptokinază certifică diagnosticul şi are o bună valoare predictivă. La aceste medicamente un test cutanat pozitiv indică un risc semnificativ de a dezvolta o reacţie alergică mediată IgE atunci când sunt readministrate. În cazul unui test cutanat pozitiv la penicilină 50% dintre pacienţi pot dezvolta o reacţie alergică dacă li se readministrează acest medicament. Un test cutanat pozitiv la alte medicamente decât cele menţionate administrate într-o concentraţie neiritantă este interpretat ca un risc prezumtiv de reacţie imediată la administrarea medicamentului testat. Totodată datele sunt limitate numai la concentraţia în care este administrat medicamentul la testare (2).

Valoarea predictivă a testelor cutanate negative este de asemenea dependentă de medicamentul testat. Astfel, valoarea predictivă a testelor negative la insulină şi chimopapaină este foarte bună şi pentru penicilină de asemenea în condiţiile în care se testează şi determinantul major şi cei minori. Alte medicamente au pentru testările cutanate negative, valori predictive necunoscute sau incerte. De asemenea, testele negative la citostatice sau medicamente care induc formarea de complexe imune au o valoare predictivă nedeterminată.

Situaţiile de neconcordanţă care apar între datele din anamneză şi datele obţinute din testările cutanate vor fi interpretate prin prisma valorilor predictive ale testelor cutanate pentru fiecare medicament în parte. Astfel, o testare cutanată pozitivă la penicilină (testare pozitivă cu valoare predictivă mare) efectuată corect va avea mai mare importanţă decât o serie de date din anamneză care sugerează că pacientului i s-a mai administrat penicilina şi nu a avut nici o reacţie.

În general, consideraţiile legate de testele cutanate (prick şi intradermoreacţie) sunt valabile şi pentru patch-test. Şi în acest caz, valoarea diagnostică a testului este dependentă de medicamentul testat. Mai mult, valoarea diagnostică a testului este dependentă de tipul de reacţie pe care îl prezintă pacientul la administrarea medicamentului suspectat. Astfel, valoarea patch-testului este mai mare în reacţiile cutanate de tip IV şi mai limitată în reacţiile cutanate de tip I. De asemenea, valoarea predictivă a testelor pozitive şi negative depinde de medicamentul testat. Şi în acest caz, este necesară o corelare a rezultatelor proprii obţinute şi datele din literatură privind rezultatele care se obţin cu acest test la medicamentul testat.

Scanned with OKEN Scanner

În cazul în care testele cutanate nu se pot executa din diverse motive: pacientul prezintă dermografism sever, leziuni cutanate generalizate sau pacienţii au primit antihistaminice cu acţiune prelungită, antidepresive triciclice, sau alte medicamente ce pot influenţa testarea sau creşte riscul de reacţie anafilactică majoră se execută testele in vitro. Aceste teste sunt: teste radioimunologice (RAST), şi imunoenzimatice (ELISA).

Ca o observaţie generală pentru toate alergenele cu care se efectuează testarea, valoarea acestor teste este mai mică decât a testelor cutanate. Observaţia este valabilă şi în cazul testărilor la medicamente. Dar datorită faptului că există multe medicamente în care testările cutanate sunt neconcludente sau au o mică valoare diagnostică sau predictivă, testele in vitro sunt mai utilizate în alergia la medicamente decât în alte tipuri de alergie. De regulă, se execută atunci când testele cutanate nu se pot executa şi în cazul acestor teste rezultatele testării variază în funcţie de medicamentul testat, respectiv de calitatea determinantului antigenic care se utilizează. Tot ca o consideraţie generală este faptul că aceste teste (RAST, ELISA) nu sunt recomandate ca să dea un răspuns definitiv pentru mai multe tipuri de situaţii clinice. Rezultatele acestor teste nu au suficientă senzitivitate pentru a realiza o predicţie pozitivă absolută pentru reacţii de hipersensibilizare la penicilină, sau chimopapaină (6). Din aceste motive, în situaţia în care testele pentru IgE specific sunt negative, testele cutanate sunt obligatorii (6). Totodată, testele cutanate la concentraţii neiritante de medicamente haptenice cu excepţia penicilinei pot fi interpretate ca un risc prezumtiv de producere a unei reacţii imediate la administrarea acestor medicamente. Deci, reacţiile alergice nu sunt dependente de doză, totuşi datele obţinute din testarea cutanată cu medicamente haptenice sunt în general valabile pentru concentraţiile neiritante (2). Faptul că reacţiile alergice nu sunt dependente de doză trebuie înţeles ca apariţie a răspunsului alergic independent de doza de alergen, însă intensitatea şi manifestările clinice pot fi în unele cazuri mult mai ample cu cât cantitatea de alergen este mai mare. Acurateţea testelor in vivo şi in vitro depinde de medicamentul testat ca şi de metoda aleasă. În schimb, valoarea clinică a acestor metode depinde de modul de integrare a rezultatelor obţinute cu celelalte date obţinute din istoric şi examenul fizic.

Tot din categoria testelor in vitro face parte şi testul de transformare limfocitară. Spre deosebire de testele radioimunologice şi imunoenzimatice care evidenţiază existenţa anticorpilor specifici în ser, testul de transformare limfocitară evidenţiază existenţa limfocitelor T sensibilizate la medicamentul respectiv. Astfel, acest test se recomandă în special în cazul prezenţei reacţiilor de tip IV (celular) unde au o valoare diagnostică şi predictivă mai mare decât în reacţiile imediate.

În final, în situaţii de excepţie se poate ajunge la testul de provocare. Acest test certifică cu probabilitate foarte mare dacă medicamentul presupus reprezintă cauza reacţiei prezentate de pacient. Se execută numai în condiţii de siguranţă maximă pentru pacient, în servicii de terapie intensivă. Există însă şi în acest caz surse de eroare. Prezenţa unor tulburări digestive poate influenţa testul sau utilizarea la testare a unei forme farmaceutice a unui medicament care conţine alţi excipienţi în comparaţie cu medicamentul care a provocat reacţia. Şi în cazul testului de provocare, rezultatele negative trebuie considerate a avea un anumit grad de relativitate.

Scanned with OKEN Scanner

7.4 Scoruri de imputabilitate clinică

După cum se poate observa, suspiciunea că un medicament a produs sau va produce la o nouă readministrare o reacție clinică nu poate fi confirmată în multe cazuri prin teste in vivo sau in vitro utilizate. Din aceste motive, are loc o supraevaluare a datelor obținute în anamneză. Pentru a evita pericolul ca aceste date să fie interpretate cu multă subiectivitate, ca și pentru a realiza o apreciere cât mai corectă a datelor obținute la examenul clinic și la testele in vivo și in vitro în cazul alergiei la medicamente s-au imaginat o serie de chestionare care încearcă să obiectivizeze datele respective. Răspunsurile la aceste chestionare sunt gradate în funcție de importanța pe care o prezintă un anumit parametru sau o anumită situație pentru diagnosticul unei alergii medicamentoase.

S-au imaginat mai multe metode diferite de prezumție a posibilității ca un medicament să producă o reacție alergică. S-a stabilit o scală de responsabilitate gradată de la 1 la 5. Aceste grade sunt: 1) exclus; 2) îndoielnic; 3) plauzibil sau posibil; 4) probabil sau asemănător; 5) foarte asemănător sau cert.

Din mai multe metode propuse, nici o metodă nu este infailibilă sau superioară celorlalte. Sunt unele țări cum ar fi Franța care aplică numai o singură metodă. După această metodă imputabilitatea, respectiv posibilitatea ca medicamentul cercetat să fie răspunzător de reacția alergică prezentată de bolnav, este de două categorii: imputabilitate intrinsecă care rezultă din observație și imputabilitate extrinsecă care rezultă din datele bibliografiei.

Imputabilitatea extrinsecă este cotată de la 0 la 3 în funcție de datele bibliografice care încep de la datele bibliografice de bază până la studiile exhaustive.

Imputabilitatea intrinsecă reprezintă un grup de șapte criterii semiologice și cronologice. Alăturarea acestor două tipuri de criterii formează un scor global de imputabilitate. Practic, acest scor este format din răspunsul la șapte întrebări legate de cele două criterii. Există mai multe grade de răspuns pentru fiecare întrebare.

Criteriul cronologic cuprinde:

1. intervalul de timp între administrarea medicamentului și evenimentul cutanat. Acest interval de timp poate fi: incompatibil, sugestiv sau compatibil;
2. evoluția după oprirea administrării medicamentului care poate fi: nesugestivă, neconcludentă, concludentă;
3. readministrarea medicamentului poate fi: neevaluabilă, negativă, pozitivă.

Criterii semiologice:

4. prin simptomatologia prezentată de bolnav, reacția poate fi încadrată într-o reacție alergică medicamentoasă?
5. există factori favorizanți bine determinați?
6. există o altă explicație nemedicamentoasă a reacției respective (de obicei cutanată)?
7. dacă există un examen complementar specific fiabil în favoarea rolului cauzal al medicamentului presupus. Acest examen poate fi: nedisponibil, negativ sau pozitiv.

Dacă răspunsul la toate întrebările este favorabil, se poate face un scor global și se poate imputa medicamentului reacția alergică pe care o prezintă pacientul. Autorii acestei metode evidențiau că metoda deși caută să aibă un grad mare de aplicabilitate nu poate cuprinde toate situațiile clinice. De aseme-

Scanned with OKEN Scanner

nea, pentru a evita subiectivitatea, autorii recomandă ca efectuarea acestor scoruri să fie efectuată de un grup de specialişti care vor analiza toate cazurile dintr-un anumit teritoriu (7, 8).

Valoarea acestor tipuri de chestionare de fapt rezultă din experienţa medicală de specialitate a celor care le execută. Aceste chestionare încearcă pe cât posibil să obiectivizeze şi să ordoneze rezultatele obţinute în cadrul unui diagnostic clasic de stabilire a etiologiei unei reacţii alergice medicamentoase. Utilitatea lor în clinică nu depăşeşte, în opinia noastră, un examen medical alergologic clasic.

Mult mai utile decât aceste chestionare de imputabilitate sunt schemele de diagnostic care prezintă gradual modul de stabilire a diagnosticului în cazul alergiei la medicamente.

Cea mai simplă schemă de acest gen este următoarea:

1. caracteristicile reacţiei
2. identificarea cauzelor posibile
3. trecerea în revistă a proprietăţilor medicamentului care a provocat reacţia
4. stabilirea relaţiei temporale între administrarea medicamentului şi apariţia reacţiei
5. teste de imunodiagnostic
6. efectul încetării administrării medicamentului presupus
7. efectul readministrării medicamentului presupus
8. efectul medicaţiei antialergice.

Este o schemă generală de diagnostic în care, indiferent de ordine, toate aceste puncte trebuie atinse. Poate mai puţin testul de provocare. Practic, aceste puncte sub o formă sau alta se întâlnesc în toate schemele de diagnostic. Anamneza în această schemă de diagnostic nu apare fiind considerată o investigaţie aparte.

O altă schemă de diagnostic mai amănunţită propune următoarele etape de diagnostic Middleton (1998) (9):

Etapa 1: asamblarea datelor clinice cunoscute: istoricul complex al reacţiei, istoricul atopiei, lista medicamentelor concomitente cu doza de început, oprirea tratamentului, modificări ale dozelor, expunerea anterioară la acelaşi medicament sau la medicamente cu reacţie încrucişată. Evoluţia în timp a semnelor şi simptomelor atribuite reacţiei la medicamente incluzând şi testele de laborator nespecifice (eozinofile, VSH, triptază, proteinurie).

Etapa a 2-a: se stabileşte lista de medicamente care ar putea fi implicate pe baza legăturii temporale care există între administrarea medicamentului, oprirea administrării şi apariţia, dispariţia sau intensificarea simptomelor.

Etapa a 3-a: se are în vedere farmaco-epidemiologia listei de medicamente candidate şi se clasifică aceste medicamente în funcţie de potenţialul lor alergic.

Etapa a 4-a: se opreşte şi/sau substituie toate medicamentele candidate care au o bună legătură de timp între apariţia simptomatologiei clinice şi potenţialul alergic cunoscut. Se observă consecinţele opririi medicamentului.

Etapa a 5-a: dacă medicamentul suspectat este imperativ de administrat din punct de vedere clinic se acordă o importanţă mare testelor cutanate pentru a preciza mecanismul IgE specific. Testele cutanate pot fi fals-negative dacă sunt efectuate pe parcursul primelor 7 zile de la un accident anafilactic acut. Nu trebuie ţinut cont de rezultatele testelor cutanate atunci când se execută testarea cu medicamente haptenice fără valoare predictivă validată (cunoscută).

Scanned with OKEN Scanner

Etapa a 6-a: readministrarea medicamentelor indicate clinic (absolut necesare) se face utilizând o creştere graduală a dozelor când testele cutanate sunt negative sau se aplică procedeul de desensibilizare dacă testele cutanate sau IgE dependente sunt pozitive.

O schemă de diagnostic practică, propusă de noi, cuprinde următoarele etape:

1. Stabilirea stării prezente

a. simptome generale şi cutanate

b. măsuri de urgenţă

- oprirea medicaţiei propriu-zise/alergene (dacă este posibil)·
- terapia de urgenţă a reacţiei anafilactice
- măsuri terapeutice adecvate

2. Anamneza

2.1. Episodul actual

-debut

-legătura temporală între administrarea medicamentului şi apariţia simptomelor

- factori de risc
- circumstanţe de apariţie
- modul de răspuns al simptomelor clinice:
  - la oprirea tratamentului
  - la administrarea antihistaminicelor, corticoizilor
  - la alte tipuri de medicamente
  - la readministrarea medicamentului
- date din literatură sau experienţa personală privind tipurile de reacţie produse de medicamentul presupus şi a tipurilor de efecte adverse pe care le prezintă medicamentul respectiv

2.2. Alte episoade (se investighează la fel ca primul episod)

- cu acelaşi medicament
- cu medicamente cu care medicamentul presupus poate să dea reacţii încrucişate
- cu medicamente cu structuri chimice diferite
- alte episoade alergice de diverse cauze
- alte boli care au mimat o reacţie alergică.

2.3. Se strâng date despre posibilele medicamente de alternativă

3. Testări specifice

- teste cutanate sau test de transformare limfoblastică
  - se execută în funcţie de starea clinică a bolnavului
  - în funcţie de medicamentul presupus
  - în funcţie de tipul de reacţie
  - în funcţie de medicaţia administrată
  - teste radioimunologice + teste imunoenzimatice - se execută dacă testele cutanate nu se pot efectua sau nu sunt concludente
  - alte teste (histamina serică, degranularea bazofilelor); triptaza serică se execută rar în funcţie de posibilităţi.

4. Teste nespecifice (IgE total, eozinofile, complexe imune circulante, complement seric). Au o valoare redusă pentru diagnostic.

5. Testul de provocare

- se execută în condiţii de excepţie nefiind un test uzual

Scanned with OKEN Scanner

- se execută în condiţii de siguranţă pentru bolnav
- se execută după un interval de timp de la episodul acut

Concluzii

- reacţia prezentată de pacient este o reacţie alergică
- mecanismul sau mecanismele reacţiei se încadrează într-unul dintre cele patru tipuri de hipersensibilitate
- medicamentul presupus este cauza reacţiei alergice

Decizia terapeutică

- oprirea administrării medicamentului care a provocat reacţia alergică (foarte frecvent)
- evitarea administrării aceluiaşi medicament sau a medicamentelor cu o structură chimică similară (foarte frecvent)
- hiposensibilizarea specifică (se utilizează rar) în funcţie de necesitatea administrării când medicamentul respectiv nu se poate înlocui
- administrarea sub protecţie (riscantă , se execută rar) când nu există altă soluţie în condiţiile de siguranţă maximă pentru pacient) nu se recomandă în cazul în care pacientul a prezentat reacţie anafilactică
- administrarea de medicamente alternative cu acelaşi efect terapeutic dar cu structură chimică diferită.

Ca o observaţie generală, decizia terapeutică trebuie să ţină permanent cont de raportul risc/beneficiu. Parcurgerea etapelor absolut obligatorii a oricărei scheme de diagnostic presupune un interval de timp de cel puţin câteva zile. În practica curentă medicul examinează pacientul în cele mai multe cazuri la un interval scurt de timp de la declanşarea reacţiei alergice. Din aceste motive, prima măsură terapeutică în caz de urgenţă este susţinerea funcţiilor vitale şi oprirea imediată a medicaţiei presupuse a fi declanşat reacţia alergică sau acolo unde este posibil oprirea oricărei medicaţii administrate bolnavului. În momentul în care starea clinică a bolnavului este bună, se pot face investigaţii mai amănunţite urmându-se una dintre schemele de diagnostic propuse sau scheme proprii în funcţie de experienţa fiecărui medic.

Datele obţinute în urma investigaţiilor propuse în schema terapeutică se pot integra sub forma unor algoritmuri. Alte algoritmuri urmăresc să evidenţieze modul de elaborare a deciziei terapeutice pe baza unor răspunsuri de tip da/nu.

Există mai multe dificultăţi de aplicare a unei scheme de diagnostic sau de stabilire a unui diagnostic etiologic în alergiile cutanate. O primă dificultate rezultă din faptul că pacienţii, mai ales dacă sunt internaţi, primesc mai multe medicamente. Media s-ar situa între 6 şi 10 medicamente pe zi la bolnavii internaţi depinzând şi de tipul de serviciu în care sunt internaţi. Apariţia unei reacţii alergice la un bolnav căruia i s-au administrat mai multe medicamente pune imediat problema care medicament a determinat reacţia alergică. În aceste condiţii se stabileşte o listă de "candidaţi", respectiv medicamentele cu probabilitatea cea mai mare de a induce reacţia alergică în cauză. Criteriile pe baza cărora se stabileşte această listă şi ordinea medicamente'or incluse sunt în prima fază relativ sumare, în primul rând datele din anamneză (alte episoade de alergie la medicamente, frecvenţa cu care medicamentul respectiv induce alergia), datele din examenul fizic şi, în final, aceste date se completează cu datele obţinute la testele specifice (Tabelele 31, 32).

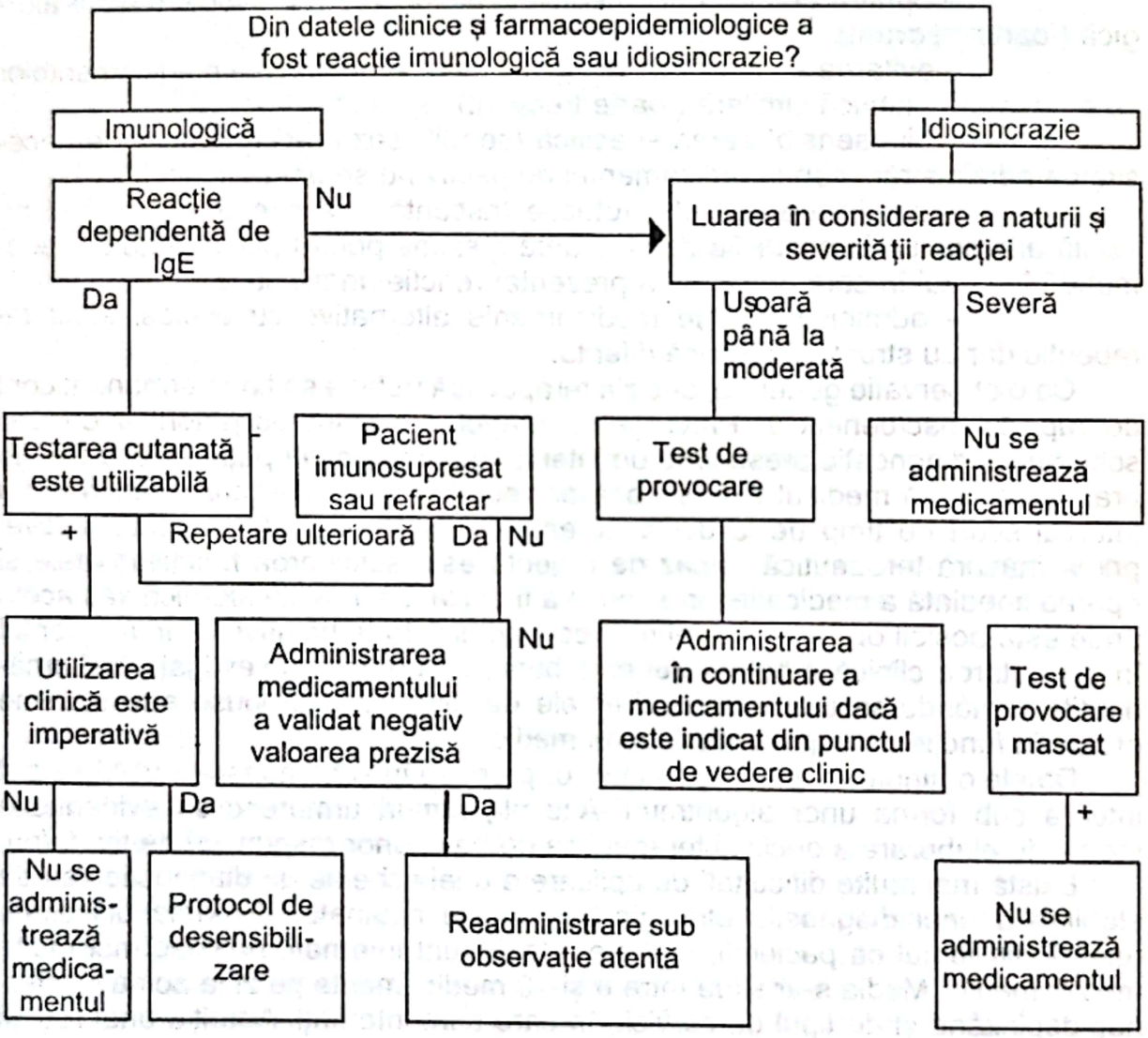
Practic, deşi este foarte dificil, se aplică o schemă de diagnostic completă pentru fiecare medicament candidat în parte. Desigur o altă posibilitate ar fi în

Scanned with OKEN Scanner

cazul unei reacţii alergice la un bolnav cu mai multe tratamente este sindromul de alergie multimedicamentoasă. În acest caz, pacientul prezintă o sensibilizare (relevată de anamneză) la mai multe medicamente decât cele administrate.

TABELUL 31

O abordare în vederea stabilirii stării de hipersensibilitate actuală la pacienţii cu reacţii anterioare la medicamente (Adkinson N.F., 1998)

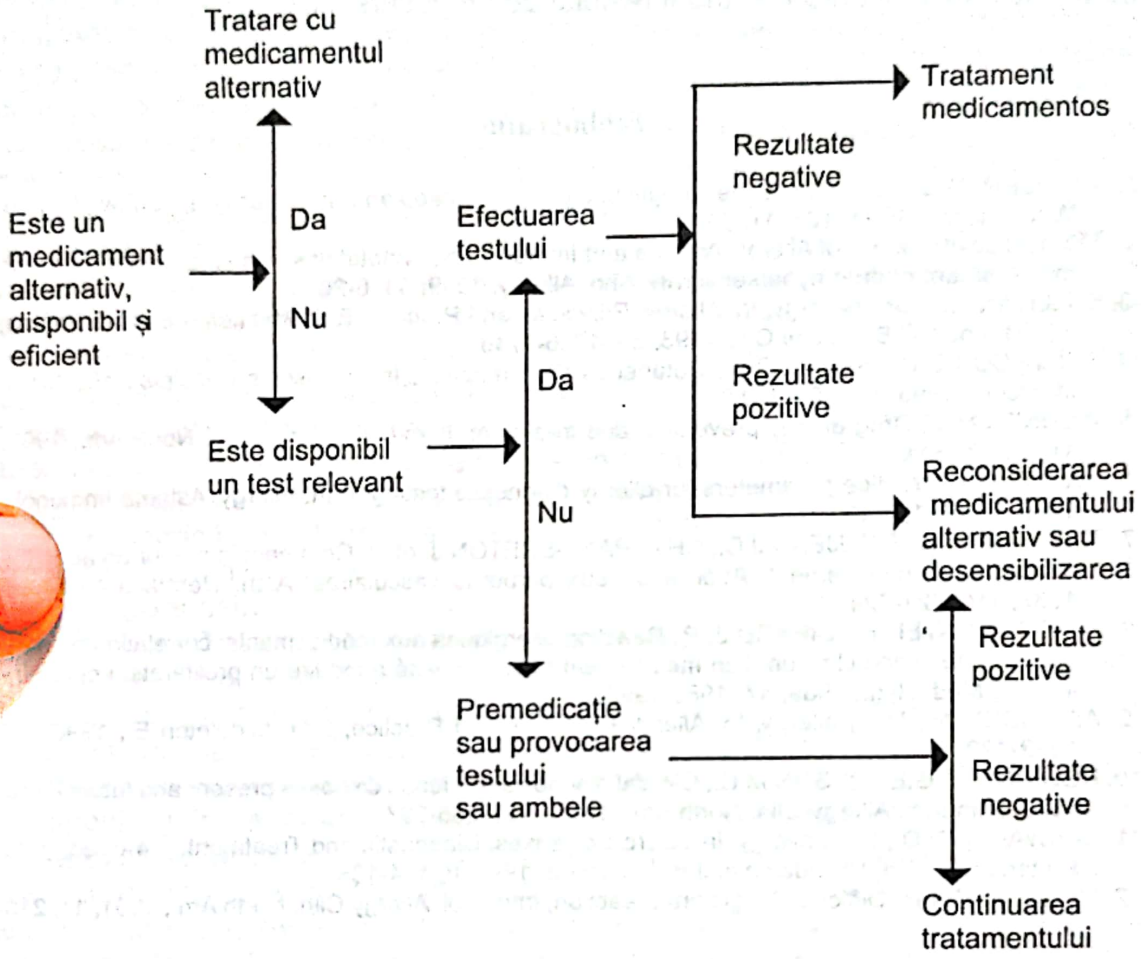


Un al doilea tip de dificultate în diagnosticul unei reacţii alergice la medicamente îl constituie faptul că reacţia se desfăşoară concomitent cu simptomatologia bolii de bază. În multe cazuri, mai ales în cazul reacţiilor cutanate, simptomele acestora mimează sau împrumută simptomele altor boli. Întreruperea administrării unui medicament sau a unui grup de medicamente evidenţiază dinamica simptomatologiei. Oprirea medicaţiei poate atenua simptomatologia alergică şi exacerba simptomatologia bolii de bază care, în multe cazuri, poate fi asemănătoare cu cea alergică. Se confundă frecvent un sindrom urticarian de etiologie alimentară cu un sindrom urticarian datorat medicaţiei (10, 11, 12).

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL 32

Deciderea căii de abordare pentru evaluarea pacienţilor cu istoric pozitiv în ceea ce priveşte alergiile la medicamente (Van Arsdel P.P., 1996)



* *
*

Ca o concluzie asupra diagnosticului etiologic al unei reacţii alergice la medicamente se poate observa că diagnosticul de certitudine se poate pune numai dispunând de date complete privind istoricul bolnavului, examenul clinic şi testele specifice in vivo şi in vitro. Dacă primele două categorii de date pot avea un grad de relativitate acceptabil, în privinţa testelor IgE specifice gradul de relativitate este pentru marea majoritate a medicamentelor inacceptabil sau la limita acceptabilului. Există o serie de constrângeri tehnice şi o serie de probleme interpretative ce fac rezultatul testelor dependent nu numai de valorile obţinute, dar şi de corelarea acestor valori cu datele obţinute din istoric şi din examenul clinic. Instituirea unui tratament specific numai pe baza rezultatelor acestor teste este nerecomandată. În cazurile în care rezultatele testelor se corelează cu datele obţinute din istoric şi datele clinice, diagnosticul se poate stabili cu un grad mare de certitudine.

Scanned with OKEN Scanner

În cazurile în care testele IgE specifice nu se pot efectua sau se efectuează şi rezultatul este neconcordant cu datele obţinute din examenul fizic şi istoric, se poate stabili numai un diagnostic prezumtiv care poate de la caz la caz să fie confirmat sau infirmat de probele de provocare. Raportul beneficiu/risc trebuie să fie esenţial în indicarea efectuării testului de provocare.

Bibliografie

1. PICHLER W.J., Diagnostische moglichkeiten bei medikamentenallergien, Schweit Med. Wochenschr., 1993, 123, 1183-1192.
2. XXX, The Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology, Annotations the algorithm for disease management of drug hypersensitivity, Ann. Allergy, 1999, 83, 6-26.
3. SULLIVAN T.J., Drug allergy, In: Allergy. Principles and Practice, Edit. Middleton E., 4-th Edition, Ed. St. Louis C.B. Mosby Co., 1993, 69, 1726-1746.
4. WINTROUB B.U., STERN R.S., Cutaneous drug reaction, In: Harrison's Principles of Internal Medicine, 1998, 56, 304-310.
5. WEDNER H.J., Drug allergy prevention and treatment, Immunol. Allergy Clin. North Am., 1991, 11(3), 679-694.
6. HASKELL J., Practice parameters for allergy diagnostic testing, Ann. Allergy, Asthma Immunol., 1995, 75(6), 124-132.
7. GUILLACIME C., ROUJEAU J.C., CHEVRANT-BRETON J. et al, Comment imputeur un accident cutané à un médicament. Application aux purpuras vasculaires, Arch. Dermatol.-Vénérol., 1987, 114, 721-724.
8. PEREZ T., DAYER E., GIRARD J.-P., Réaction allergiques aux médicaments: correlation entre le scor d'imputabilité clinique d'un médicament et sa capacité a induire un prolifération cellulaire in vitro, Méd. Hyg., 1989, 47, 1989-1992.
9. ADKINSON N., Drug allergy, In: Allergy Principles and Practice, Edit. Middleton E., 1998, 86, 1212-1224.
10. RODRIGUEZ G.E., DYSON M.C., Clinical diagnosis of allergic diseases present and future directions, Immunol. Allergy Clin. North Am., 1987, 7(2), 285-297.
11. DeSWARTE R.D., Drug allergy, In: Allergic diseases, Diagnostic and Treatment, 4-th ed., Edit. Patterson R., Ed. Philadelphia, J.B. Lippincott, 1993, 6, 124-138.
12. LIEEBERMAN P., Difficult allergic drug reaction, Immunol. Allergy Clin. North Am., 1991, 11, 213-231.

8. TRATAMENTUL REACŢIILOR ALERGICE LA MEDICAMENTE

Ca principiu general terapia reacţiilor alergice la medicamente presupune trei aspecte terapeutice distincte: 1) eliminarea medicamentului care a indus reacţia alergică (sau presupus că a indus reacţia alergică); 2) administrarea terapiei propriu-zise (suportive, supresive sau remitente); 3) consideraţii despre posibilitatea de înlocuire a medicamentului inductor cu un alt medicament cu aceeaşi acţiune dar cu structură chimică diferită. În circumstanţe limitate se încearcă manevre terapeutice pentru ca medicamentul inductor să poată fi readministrat (1).

Scanned with OKEN Scanner

8.1 Oprirea administrării medicamentului inductor

Întreruperea contactului dintre alergen şi organism reprezintă una dintre premisele de bază în tratamentul alergologic. Oprirea administrării medicamentului inductor reprezintă în acelaşi timp un procedeu diagnostic precum şi un procedeu terapeutic. Reprezintă practic prima măsură terapeutică atunci când se constată o reacţie alergică indusă de medicamente. Este foarte important de menţionat că aprecierea medicamentului inductor sau a medicamentelor presupus inductoare se face înainte de a stabili diagnosticul definitiv. Diagnosticul definitiv se pune practic în convalescenţă, după remiterea simptomatologiei când se pot efectua testele cutanate sau în cazuri mai rare testele de provocare. Incertitudinea din primele momente după declanşarea reacţiei iniţiale nu trebuie să împiedice oprirea tratamentului cu medicamentul pe care îl considerăm cel mai probabil că a indus reacţia alergică. Observarea efectului pe care îl produce oprirea medicamentului incriminat aduce date importante pentru diagnostic, dar şi pentru a conduce ulterior tratamentul. În general, oprirea administrării medicamentului inductor este urmată de remiterea rapidă dar nu imediată a simptomatologiei reacţiei alergice. Intervin însă o serie de parametri legaţi de tipul de reacţie alergică, amploarea simptomatologiei (cu sau fără leziuni cutanate, aspectul histologic al leziunilor) tipul de metabolism al medicamentului respectiv ca şi alţi parametri.

Există însă şi excepţii de la regula generală de oprire a administrării medicamentului inductor. Astfel în cazul unei boli cum ar fi endocardita bacteriană, tuberculoza pulmonară, infecţia sifilitică, ce necesită terapie adecvată cu medicamente specifice în doze mari, pe lungi perioade de timp, dacă apar reacţii alergice blânde de tip urticarian, sau prurit generalizat, pot fi tratate (uneori dispar spontan) fără a întrerupe medicaţia inductoare. Este însă necesară monitorizarea evoluţiei acestor pacienţi urmărindu-se starea clinică, tendinţa de progresie, sau de regresie a simptomelor ca: febra, eozinofilia, limfadenopatia, proteinuria, care pot simula o exacerbare a reacţiei alergice sau o virare spre o reacţie anafilactică gravă sau spre afecţiuni de tip Stevens-Johnson sau TEN.

Odată oprită, administrarea medicaţiei inductoare se trece la terapia propriu-zisă a reacţiei alergice. Tratamentul reacţiei alergice la medicamente nu diferă cu nimic faţă de tratamentul reacţiilor alergice produse de alte tipuri de alergene. În practică ne confruntăm frecvent cu două situaţii clinice deosebite: prima care presupune tratamentul unei reacţii acute, în care viaţa bolnavului este în pericol cum ar fi cazul şocului anafilactic, şi a doua situaţie în care simptomatologia este mai blândă, viaţa pacientului nefiind în pericol. Aceste două situaţii sunt mai evidente în cazul reacţiilor de hipersensibilitate de tip I. O situaţie distinctă o reprezintă manifestările clinice din cadrul sindromului Stevens-Johnson sau TEN în care simptomatologia se agravează progresiv.

8.2 Tratamentul reacţiilor anafilactice

Tratamentul anafilaxiei. Anafilaxia este definită ca o reacţie sistemică cu apariţie şi evoluţie rapidă produsă prin eliberarea de mediatori din mastocitele

Scanned with OKEN Scanner

tisulare sau bazofilele sanguine, printr-un mecanism imun mediat de anticorpii IgE. Reacția apare imediat după expunerea la antigen (medicament), rapiditatea reacției fiind însă independentă de calea de administrare a medicamentului. În unele cazuri, nu foarte frecvent, reacția anafilactică poate evolua bifazic (2). De menționat că unii pacienți pot avea o fază secundă sau întârziată a reacției anafilactice chiar după remiterea completă a simptomelor primei faze.

Desfășurarea rapidă a reacției anafilactice necesită instituirea rapidă a terapiei adecvate. S-a observat că multe decese care apar datorită reacțiilor anafilactice survin atunci când terapia este fie inadecvată, fie aplicată cu întârziere. Cele mai frecvente cauze de deces în timpul anafilaxiei sunt edemul laringian și șocul cardiovascular. Deși urticaria și angioedemul sunt cele mai frecvente manifestări ale anafilaxiei, acestea pot să nu apară în toate cazurile. Se consideră că 10-15% din pacienți cu reacție anafilactică nu prezintă aceste simptome (3).

Clasic, simptomele reacției anafilactice apar imediat după expunerea sau contactul cu alergenul, respectiv administrarea medicamentului. Ca regulă generală, cu cât simptomatologia reacției anafilactice se instalează mai repede, cu atât reacția are o evoluție mai severă. Există însă și cazuri, chiar în cazul reacțiilor anafilactice, când simptomatologia se instalează treptat în cursul a câteva ore. Inițial pacientul prezintă prurit sau eritem ulterior apar plăci urticariene, edem laringian, dispnee, sincope cardiace cu sau fără hipotensiune, la care se adaugă greață, vomă, crampe intestinale, și diaree (2, 3). Și în aceste cazuri, terapia trebuie instituită de urgență, dar gradual, în funcție de simptomatologia prezentată. O serie de simptome apărute în cursul unei reacții anafilactice pun în pericol viața pacientului, necesitând instituirea unui tratament de urgență. Acestea sunt: stridorul, dispneea, wheezing-ul. Ținând cont de apariția acestora, terapia de urgență în cazul reacției anafilactice vizează în principal trei aspecte: 1) permeabilitatea căilor aeriene; 2) tensiunea arterială și 3) statusul cardiac. Celelalte măsuri terapeutice completează aceste trei aspecte principale terapeutice. Medicamentul de elecție utilizat în reacțiile anafilactice inclusiv șocul anafilactic este adrenalina (epinephrinum DCI). Adrenalina este un simpaticomimetic puternic cu acțiune directă asupra receptorilor de tip alfa și beta. Adrenalina produce vasoconstricție arteriolară și venoasă urmată de perioade mai scurte de vasodilatație, produce creșterea presiunii arteriale sistolice cu scăderea presiunii diastolice, are efecte stimulatoare asupra tuturor funcțiilor cardiace, produce bronhodilatație cu scăderea secreției bronșice, scade tonusul mușchilor gastrici și intestinali, relaxarea detrusorului și contracția trigonului și sfincterelor vezicii urinare, midriază, creșterea metabolismului bazal, hiperglicemie, hiperlactacidemie (4). Administrarea adrenalinei în reacțiile anafilactice se face în special datorită efectelor sale de creștere a presiunii arteriale, de stimulare cardiacă, bronhodilatație, cu scăderea secreției bronșice, mai ales că aceste efecte se instalează rapid. Administrarea la adulți se face subcutanat sau intramuscular în doze de 0,2-0,5 ml din soluție de 1 mg/1 ml. Comercial, adrenalina se prezintă ca adrenalină clorhidrică soluție 1 ‰ în fiole de 1 ml. Adrenalina este rapid metabolizată și se poate readministra la intervale de 15 minute pentru a menține o tensiune arterială acceptabilă. La copii, doza este de 0,01 ml/kg corp până la maximum 0,3 ml. În cazul în care tensiunea arterială nu se stabilizează după trei sau patru administrări de adrenalină subcutană sau intramusculară, se administrează adrenalină în perfuzie intravenoasă de 1/100.000 adrenalină. Perfuzia începe cu 0,5 micrograme/minut și poate fi cres-

Scanned with OKEN Scanner

cută până la 10 micrograme/minut. Dacă refacerea cantităţii de lichid a fost bine efectuată, această doză de adrenalină este suficientă. În principiu, adrenalina trebuie administrată atâta timp cât nu este stabilizată, tensiunea arterială găsindu-se sub efectul mediatorilor eliberaţi masiv în cursul reacţiei alergice. În cazul în care adrenalina nu are efect sau efectul ei scade în timpul administrărilor prelungite, medicamentul de alternativă îl reprezintă noradrenalina. Alte medicamente cu acţiune similară, presoare, ca dopamina sau dobutamina nu au efect în tratamentul şocului anafilactic şi nu trebuie administrate (2, 5). Un al doilea aspect important al şocului anafilactic este colapsul vascular care apare ca urmare a trecerii lichidelor din spaţiul intravascular în spaţiul extravascular concomitent cu acumularea sângelui în spaţiul splanhnic. Prin terapie, se încearcă contracararea acestui fenomen administrându-se cantităţi mari de lichide sub formă de soluţii cristaloide sau soluţii coloidale. Deşi soluţiile cristaloide se administrează frecvent (sunt mai uşor de administrat) soluţiile coloidale par a avea mai multe avantaje. Astfel, în afara faptului că asigura cantitatea de lichid necesară, pot să prevină trecerea lichidelor în sectorul extravascular. S-au folosit dextrani, dar utilizarea lor este legată de apariţia unor reacţii anafilactoide care pot complica tratamentul reacţiilor alergice propriu-zise. O variantă mai bună ar fi preparatele care au la bază amidon *(hydroxy etyl starch)* care sunt însă mai puţin utilizate. Modul de reumplere a patului vascular se urmăreşte luând în considerare şi valorile presiunii venoase centrale sau presiunea venoasă la nivelul arterei pulmonare în special în cazurile foarte grave (2, 3).

Alte medicamente folosite în şocul anafilactic sunt antihistaminicele. Este foarte important să cunoaştem faptul că antihistaminicele nu sunt o medicaţie substitutivă pentru adrenalină sau pentru soluţiile de încărcare a patului vascular. Antihistaminicele sunt administrate ca medicaţie simptomatică pentru a neutraliza simptomatologia indusă de eliberarea mediatorilor în cursul reacţiei anafilactice. Administrarea antihistaminicelor trebuie făcută ţinând seama de efectele lor secundare cum ar fi inducerea somnului, care se pot suprapune simptomatologiei şocului (pierderea de cunoştinţă). Astfel, un antihistaminic puternic - cum este romerganul - este puţin utilizat în tratamentul şocului anafilactic. Antihistaminicele sunt indicate mai ales atunci când există reacţii cutanate sau angioedem.

Corticoizii, deşi administraţi frecvent în cursul reacţiilor anafilactice nu reprezintă o medicaţie substitutivă pentru adrenalină. Cu toate că administrarea lor în reacţiile anafilactice este o măsură de rutină cu scopul de a inhiba desfăşurarea reacţiei alergice în primele faze ale şocului anafilactic unde predomină scăderea tensională (colapsul) rolul lor este limitat, nesubstituindu-se adrenalinei. Administrarea lor, chiar dacă se face în primele momente ale şocului anafilactic, are în vedere acest lucru. În schimb, în cadrul reacţiilor anafilactice cum ar fi urticaria şi angioedemul, fără probleme tensionale sau colaps, cortizonul reprezintă medicaţia de elecţie.

Există mai multe protocoale terapeutice de urgenţă în caz de şoc anafilactic. Toate aceste protocoale se bazează pe: administrarea adrenalinei (subcutan sau intramuscular), reumplerea patului vascular cu soluţii diverse, injecţia de corticoizi solubili, administrarea (pulverizarea) de produşi simpaticomimetici în caz de edem glotic (6, 7).

O schemă de tratament de urgenţă presupune, în primul rând, încetarea contactului (sau administrării medicamentului incriminat) la care se adaugă:

1) administrarea de oxigen, uzual de la 8-10 L/minut în funcţie de afecţiunile obstructive pulmonare pe care poate să le prezinte pacientul;

Scanned with OKEN Scanner

2) menținerea permeabilității căilor aeriene (traheostomie sau alte manevre dacă este cazul);

3) administrarea subcutană sau intramusculară de adrenalină (adulți 0,2-0,5 ml din soluția de 1‰) la fiecare 12-15 minute până la doza totală de 1 ml; la copii se administrează 0,01 mg/kg corp până la maximum doza totală de 0,3 ml din soluția de 1‰ repetată la 15 minute, nu mai mult de 2 doze. Se poate repeta după 4 ore dacă este cazul;

4) pacientul este culcat pe spate cu extremitățile membrelor inferioare ușor ridicate;

5) monitorizarea semnelor vitale;

6) administrarea de antihistaminice, difenhidramină (în doză de 25-50 mg la adulți și 1-2 mg/kg corp la copil, de obicei parenteral;

7) dacă reacția anafilactică este dată de injecție se administrează adrenalină în soluție apoasă de la 0,15 la 0,3 ml în locul injecției pentru a limita absorbția medicamentului;

8) tratamentul hipotensiunii se face cu soluții cristaline sau coloidale și în cazuri mai rare se apelează la dopamină;

9) tratamentul bronhospasmului se face cu beta-2 agoniști dați intermitent sau continuu. Aminofilina 5,6 mg/kg corp administrată intravenos timp de 20 de minute menținând o concentrație sanguină de 8-15 micrograme/ml;

10) se administrează 5 mg/kg corp hidrocortizon (aproximativ 250 mg) intravenos, pentru a reduce riscurile unei reacții recurente. Doza poate fi repetată la 6 ore (8).

După cum se observă, această schemă nu presupune metode de resuscitare cardio-pulmonară. Acestea vor fi instituite dacă există perturbări grave sau chiar pierderea funcției respiratorii și circulatorii. În caz de obstrucție a căilor aeriene (edem glotic) este necesară traheostomia. Se administrează oxigen dacă funcția circulatorie sau respiratorie este compromisă. Bronhospasmul va fi tratat cu bronhodilatatoare și pe cale inhalatorie cu Ventolin, Berotec. Hipotensiunea se tratează așezând bolnavul în poziție culcat pe spate și administrarea de vasopresoare, în caz că adrenalina nu are efect și administrarea de lichide parenteral. La aceste metode de resuscitare cardiopulmonară se adaugă antihistaminicele cu efect atât pentru receptorul H1, cât și pentru H2. În unele cazuri de hipotensiune refractară la adrenalină sau la administrarea de lichide s-au dovedit foarte utile administările de cortizon. Corticoizii se administrează în doze de 200-250 mg intravenos; în afară de acțiunea imediată, controversată în șocul anafilactic, ei au rolul de a reduce riscul reapariției reacției alergice (8).

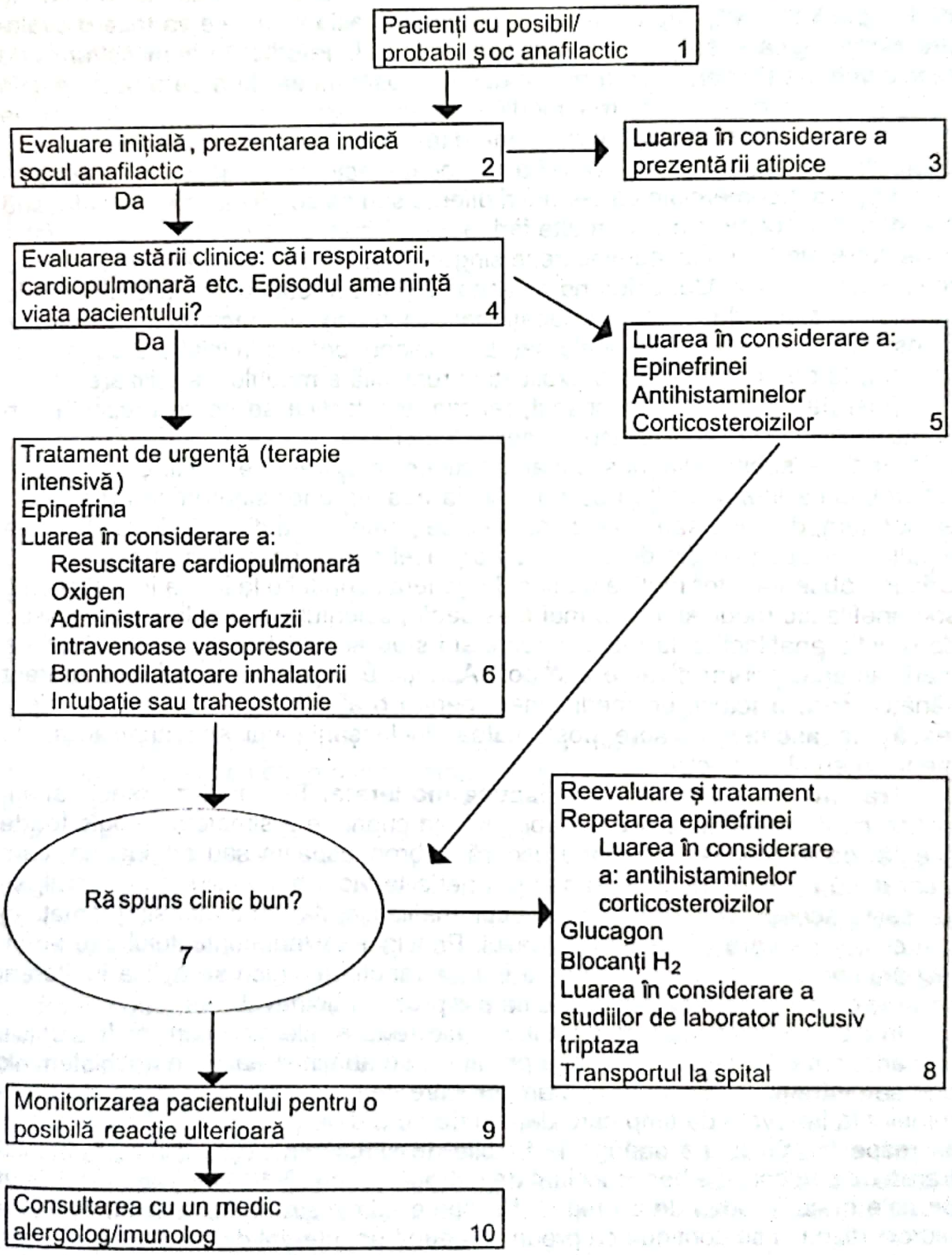
Există cazuri de recurențe în șocul anafilactic când administrarea adrenalinei nu este urmată de efectul scontat. În aceste cazuri, se repetă doza după 15 minute și, în cazul în care tot nu s-a obținut efectul scontat, se trece la administrarea intravenoasă. O cauză a lipsei de răspuns sau de răspuns slab o reprezintă faptul că pacienții au primit anterior blocanți beta-adrenergici. În aceste cazuri, administrarea de alte substanțe trebuie făcută după o evaluare corectă a raportului risc-beneficiu. Astfel, o posibilitate în cazul pacienților refractari la adrenalină ar fi administrarea glucagonului. Se administrează în bolus 1 mg glucagon intravenos continuând perfuzia cu 1-5 mg glucagon pe oră. Dacă pacienții nu răspund nici la glucagon, se poate încerca izoproterenolul (beta-agonist fără proprietăți alfa-agoniste). Izoproterenolul este capabil să refacă scăderea contractibilității cardiace cauzată de beta-blocante, dar agravează hipotensiunea prin inducerea vasodilatației periferice, induce aritmii cardiace ca și necroza miocardică. Dacă se administrează (argumentele pro-beneficiu față de cele pro-risc) doza este de 1mg în 500 ml lichid, administrat intravenos, titrat

Scanned with OKEN Scanner

la 0,1mg/kg/minut şi care poate fi dublată la 15 minute. Dacă monitorizarea cardiacă indică un ritm cardiac de peste 150 de bătăi pe minut se are în vedere sau se întrerupe administrarea (8) (Tabelul 33).

TABELUL 33

Algoritm pentru tratarea şocului anafilactic (The Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology, 2000)



Scanned with OKEN Scanner

Un răspuns bun clinic este considerat în momentul în care parametrii vitali cardiaci și respiratori s-au restabilit, se mențin la valori normale, iar celelalte semne clinice s-au remis. Pacientul va fi însă urmărit (spitalizat) o perioadă variabilă de timp în funcție de dispariția simptomelor clinice, mai ales atunci când simptomatologia clinică este parțial remisă sau în curs de remisie. În unele cazuri, se poate continua terapia cu corticoizi sau antihistaminice câteva zile după accidentul anafilactic. În cazul în care pacientul a ajuns direct în serviciile de terapie intensivă, după revenirea la normal, pacientului i se va face o evaluare alergologică și se va stabili un plan terapeutic referitor la administrarea de medicamente. Pacientul va fi avizat despre posibilitatea de a se repeta reacția anafilactică la readministrarea medicamentului care a produs reacția sau la medicamente cu structură chimică înrudită. Se va atenționa pacientul asupra posibilității ca medicamentul care i-a provocat reacția să se găsească asociat în alte preparate comerciale cu denumiri diferite sau să se găsească prezentat sub altă denumire comercială. În multe țări, pacienții cunoscuți ca alergici sunt sfătuiți de către medici să își administreze singuri prima doză de adrenalină în caz de reacție anafilactică. Considerând că această practică este o excepție depinzând în primul rând de nivelul educațional (medical) al pacientului respectiv. Considerăm că antihistaminicele sau prednisonul pot fi administrate de pacient în situațiile de urgență după o explicație prealabilă a modului de utilizare.

Deși pare ușor de recunoscut, reacția anafilactică se poate prezenta sub forme atipice cum ar fi: sincopa inexplicabilă, manifestări acute cardiace sau chiar moarte subită. Diagnosticul anafilaxiei este extrem de dificil. Uneori acestor simptome inexplicabile i se pot asocia apariția unor sindroame urticariene, angioedem, dispnee sau wheezing, ceea ce poate ușura diagnosticul. Utilizarea rezultatelor obținute din determinarea triptazei serice poate fi de un real folos. Oricum, absența altor motive de șoc, în general, conduce la ideea instalării unui șoc anafilactic medicamentos mai ales dacă pacientul nu este la primul episod de reacție anafilactică la medicamente și i s-au administrat mai multe tipuri de medicamente pentru diverse alte boli. Apariția unui șoc la un pacient aparent sănătos care a folosit un medicament pentru o afecțiune relativ banală orientează, de asemenea, spre posibilitatea declanșării unui șoc anafilactic la medicamentul respectiv.

Tratamentul reacţiilor anafilactice moderate. Termenul de reacții anafilactice moderate este foarte variabil, putând cuprinde o simptomatologie foarte diferită: de la reacția urticariană ușoară la bronhospasm sau angioedem care chiar dacă nu sunt însoțite de șoc pot periclita viața bolnavului. În general, se folosește aceeași medicație ca în șocul anafilactic, dar adaptată simptomatologiei clinice pe care o prezintă bolnavul. Principiul evitării contactului sau administrării medicamentului presupus a induce reacția alergică se aplică indiferent de amploarea simptomatologiei pe care o prezintă bolnavul.

În situația unor manifestări minime ale reacției alergice cum ar fi erupțiile urticariene moderate, sau numai a pruritului, se administrează un antihistaminic oral sau intramuscular (difenilhidramina) care se repetă până la dispariția simptomelor la intervale de timp care depind de durata de acțiune a antihistaminicului respectiv. Se poate adăuga în funcție de simptomatologia clinică, administrarea de corticoizi fie hemisuccinat de hidrocortizon (50-100 mg) sau prednison pe cale orală în doză de 60 mg/zi. Se poate administra inițial hemisuccinat de hidrocortizon și se continuă cu prednison după un interval de timp de aproxima-

Scanned with OKEN Scanner

tiv 6 ore. În cele mai multe cazuri oprirea administrării medicamentului inductor la care se asociază medicaţia antihistaminică şi doze moderate de corticoizi trebuie să ducă la dispariţia (mai rar regresia evidentă) a simptomatologiei clinice de acest tip în maximum trei zile de la instaurarea tratamentului. Persistenţa nejustificată a simptomatologiei sau reapariţia de noi simptome necesită continuarea terapiei şi reconsiderarea diagnosticului (7, 8) (Tabelul 34).

În cadrul reacţiilor anafilactice cu o simptomatologie clinică mai accentuată urticarie cu edem glotic, edem Quincke masiv sau bronhospasm, se administrează antihistaminice pe cale orală sau intramuscular, corticoizi (hemisuccinat de hidrocortizon în doze de 100-200 mg) la care se asociază de la caz la caz adrenalina administrată subcutan sau intramuscular în doze variabile în funcţie de situaţia clinică. Edemul glotic cu sau fără scădere tensională ca şi manifestările urticariene cu scădere tensională moderată (sub 90 mmHg) care nu au ajuns în faza de şoc au indicaţie pentru administrarea de adrenalină. Administrarea de adrenalină trebuie să ţină seama şi de eventualele afecţiuni cardiovasculare ale pacientului ca şi de vârstă. În caz de bronhospasm se administrează bronhodilatatoare inhalatorii (Ventolin, Berotec) sau chiar aminofilină.

O situaţie care poate să apară în cursul testărilor cutanate (prick-test sau administrare intradermică) o reprezintă reacţia anafilactică la medicamentul de testat. În acest caz, se îndepărtează rapid medicamentul de pe suprafaţa pielii (în cazul în care s-a efectuat prick-test) şi, în funcţie de simptomatologie, se injectează adrenalină din soluţie apoasă de 1‰, o primă doză de 0,2-0,5 ml care se poate repeta. Hidrocortizonul intravenos (în jur de 100-200 mg) şi antihistaminice injectabile sau orale. În funcţie de caz, se administrează oxigen sau ventolin. Practic, reacţia la testarea cutanată se tratează ca orice reacţie anafilactică indusă de medicament, adaptând tratamentul la simptomatologia prezentată de pacient. Este esenţial ca terapia să se instituie rapid, iar în cabinetul de testare să existe mijloacele terapeutice necesare unei intervenţii rapide.

Tratamentul altor tipuri de reacţii alergice. Celelalte tipuri de reacţii de hipersensibilitate, respectiv reacţiile II, III şi IV din clasificarea Coombs şi Gell, nu prezintă un tratament aşa de bine individualizat ca reacţiile de tip anafilactic. Se menţine însă principiul întreruperii imediate a medicamentului presupus a fi indus reacţia alergică dar remisia simptomelor după încetarea tratamentului este mult mai lentă, putând dura chiar câteva săptămâni. În general, terapia cortizonică, terapia neetiologică, care nu împiedică producerea reacţiei alergice decât în mică măsură, dar care inhibă reacţiile tisulare inflamatorii, se utilizează frecvent în terapia acestor reacţii alergice. La terapia cortizonică generală, se asociază diverse tipuri de terapii în funcţie de simptomatologia fiecărei afecţiuni.

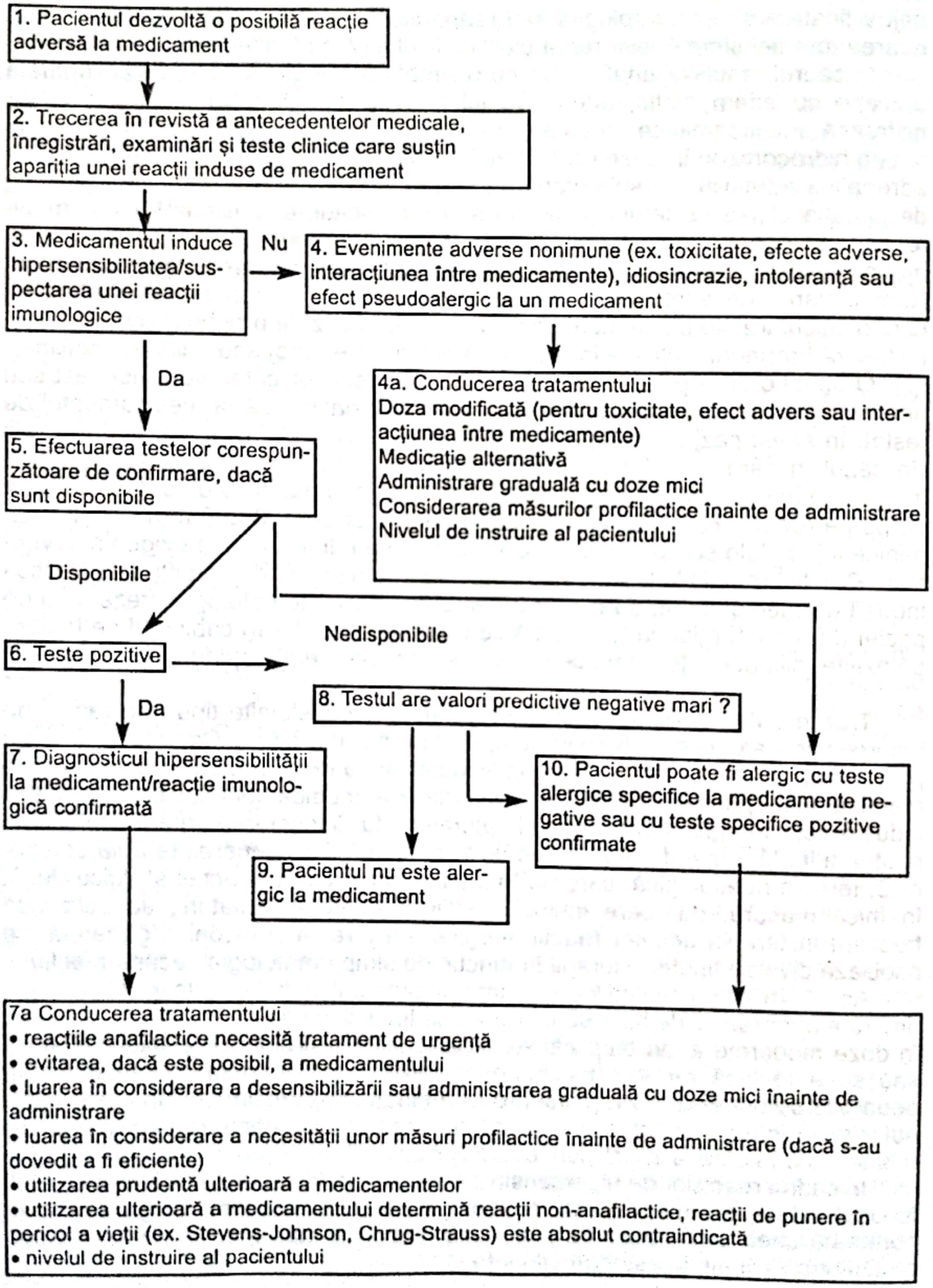
Astfel, în cazul anemiilor sau trombocitopeniilor induse de medicamente datorate unor reacţii de hipersensibilitate de tip II şi III se administrează corticoizi în doze moderate atâta timp cât există anemie sau trombocitopenie. Se evită, sau se apreciază raportul risc/beneficiu, transfuzia de hematii sau plachete deoarece se pot distruge rapid şi provoca sindroame secundare. În cazul agranulocitozei în afară de corticoizi se administrează antibiotice. Revenirea la normal se face în câteva săptămâni sau chiar luni.

În cadrul reacţiilor de hipersensibilitate de tip III, afecţiunile ca boala serului, lupusul indus de medicamente, pneumopatiile au o simptomatologie mai bine conturată ceea ce face ca tratamentul să fie mult mai specific adaptat manifestărilor clinice ale acestor afecţiuni (9, 10).

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL 34

Algoritm pentru conducerea tratamentului hipersensibilităţii la medicamente (The Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology, 2000)



Scanned with OKEN Scanner

Tratamentul în boala serului indusă de medicamente vizează în primul rând limitarea acţiunii distructive asupra ţesuturilor de către complexele imune. În formele severe, se administrează corticosteroizi (prednison în doze de 40-80 mg/zi pentru prima săptămână cu reducerea dozei în funcţie de parametrii clinici şi imunologici). Reacţiile urticariene care apar sunt tratate cu antihistaminice uzuale. În cazurile foarte severe, se efectuează plasmafereză.

În lupusul indus de medicamente, formele minore se vor trata cu antiinflamatoare nespecifice inclusiv aspirină. Formele cu manifestări majore vor beneficia de terapie cortizonică în doze medii. În cazul apariţiei unei deteriorări progresive a funcţiei renale, tratamentul este similar cu lupusul sistemic idiopatic, respectiv doze mari de prednison şi imunosupresoare. O alternativă în tratamentul lupusului indus de medicamente o constituie N-acetilprocainamida, metabolit farmacologic activ al procainamidei la pacienţii cu lupus indus de procainamidă. În cazul lupusului indus de hidralazină se administrează cordralazină care este un vasodilatator asemănător cu hidralazina (11).

Pneumopatiile şi fibrozele pulmonare vor fi tratate tot cu prednison, doze medii, dar perioade de timp care variază de la câteva săpămâni la câteva luni. La fel, vascularitele de hipersensibilizare, dar durata terapiei cu cortizon este de câteva săptămâni, practic pe perioada în care este prezentă simptomatologia. Corticoterapia este şi medicaţia uzuală în afectarea în cadrul reacţiilor de hipersensibilizare a organelor interne ca rinichiul sau ficatul.

Reacţiile de hipersensibilitate de tip IV induse de medicamente au ca terapie de bază tot terapia cortizonică. Dermita de contact, ca afecţiune bine individualizată, în afară de terapia cortizonică administrată în doze medii (prednison 40-60 mg/zi) pe o perioadă care depăşeşte perioada acută a bolii, se asociază cu tratamentul local, dermatologic al bolii, atât pentru afecţiunea de bază, cât şi pentru complicaţii (suprainfecţii). Deşi nu există o eliberare masivă de histamină ca în reacţia de tip I, antihistaminicele sunt foarte utile.

Eritemele maculopapuloase, pruritul, induse de medicamente care au ca mecanism reacţia de tip IV vor fi tratate tot cu antihistaminice şi eventual cu corticoizi, pe o perioadă de timp de 10-14 zile, în funcţie de modul de instalare al remisiunii.

Există o serie de afecţiuni induse de medicamente în care mecanismul alergic este puţin evident sau îndoielnic. Este cazul febrei medicamentoase, sindromului Stevens-Johnson sau necrolizei toxice epidermice.

În cazul febrei medicamentoase, este important în primul rând diagnosticul. De obicei, acesta este stabilit prin eliminare. În marea majoritate a cazurilor, febra se remite după 48-72 de ore de la încetarea administrării medicamentului inductor, dar există şi cazuri în care s-au semnalat leziuni tisulare care au dus la deces. Este interesant faptul că febra poate să apară la prima administrare a medicamentului sau după mai multe administrări sau cure de tratament cu medicamentul respectiv. În cazurile de febră prelungită, terapia cu cortizon, antiinflamatoare nesteroide (cu prudenţă) poate fi în unele cazuri utilă.

Eritemul multiform şi sindromul Stevens-Johnson au ca medicaţie principală antihistaminicele şi corticoizii. În cazul în care eritemul multiform are o simptomatologie redusă, cu leziuni limitate, antihistaminicele sunt suficiente sau se asociază cu corticoizi în administrare locală. În cazul formelor de sindrom Stevens-Johnson cu leziuni multiple, afectând mucoasa bucală şi genitală măsurile terapeutice presupun: evaluarea terapiei care ar putea induce sindromul şi oprirea medicaţiei inductoare. Evaluarea leziunilor cutanate şi a mucoaselor (transformarea veziculelor în bule, apariţia de noi leziuni, confluarea

Scanned with OKEN Scanner

leziunilor buloase constituie un semn de progresie a bolii). Evaluarea statusului sau a afectării pulmonare, renale sau hepatice, administrarea rapidă de corticoizi (în cazuri severe 60 mg metil prednisolon la 6 ore interval); terapie locală (soluții antiseptice, corticoizi locali, antibiotice), terapie de susținere generală. În general, dacă terapia este bine condusă, leziunile își încetează progresia în 24-48 de ore, epitelizarea leziunilor durând însă mult mai mult. Dacă doza de corticoizi este redusă rapid apar recăderi (12). De asemenea, este bine ca numărul de medicamente administrate să fie redus la strictul necesar mai ales în condițiile în care nu se cunosc bine circumstanțele în care s-a declanșat sindromul (alergie la medicamente, infecție virală, etc.). Este cazul să se evite folosirea unor medicamente care sunt citate că ar induce frecvent acest sindrom (penicilina, sulfamidele, antiinflamatoare nesteroide). În caz că nu se poate demonstra cu certitudine inducerea de către medicamente a sindromului Stevens-Johnson se poate administra și aciclovir. Au existat numeroase controverse privind utilizarea corticoizilor în sindromul Stevens-Johnson, o serie de autori contestând efectul favorabil al acestora. În prezent, se consideră că administrarea corticoizilor în sindromul Stevens-Johnson este absolut necesară. În caz contrar, în lipsa administrării corticosteroizilor, în unele cazuri sindromul Stevens-Johnson evoluează spre necroliza toxică epidermică. Sindromul Stevens-Johnson afectează pielea și mucoasele pe o suprafață de 10% din suprafața corporală și, în cele mai multe cazuri, nu necesită o terapie de susținere a funcțiilor vitale. Necroliza toxică epidermică, spre deosebire de sindromul Stevens-Johnson afectează pielea și mucoasele pe o suprafață de peste 30% din totalul suprafeței corporale necesitând terapie de susținere a funcțiilor vitale. Distrugerea epidermului provoacă prin pierdere de electroliți și proteine apariția unei simptomatologii întâlnite la bolnavii cu arsuri masive. Ca terapie se are în vedere în primul rând corectarea acestor dezechilibre cu asigurarea funcțiilor vitale. O a doua mare problemă în cazul acestor bolnavi o constituie riscul de infecții. În acest sens, TEN trebuie diferențiată de sindroamele de desfoliere a pielii întâlnite în cursul infecțiilor (sau șocului) toxice stafilococice. În acest caz, are loc o clivare a straturilor superioare ale epidermului în timp ce în TEN are loc o decolare a pielii la nivelul dermo-epidermic sau a stratului malpighian. Întrucât TEN afectează și organele interne este necesară monitorizarea și corectarea funcțiilor deficitare ale acestor organe. Tratamentul TEN necesită internarea bolnavului în unități specializate de terapie intensivă.

Administrarea corticosteroizilor este controversată, cele mai multe puncte de vedere fiind împotriva utilizării corticoizilor în TEN. Argumentul principal îl constituie faptul că, corticoizii nu pot rezolva leziunile cutanate mărind sensibil riscul de infecții. Cu toate acestea sunt cunoscute o serie de cazuri care au evoluat foarte bine după corticoterapie în doze mari. Un tratament relativ nou propune administrarea de gamaglobuline (de la 0,2 la 0,75 g/kg corp timp de 4 zile cu îmbunătățirea rapidă a simptomelor și cu creșterea nivelelor de FAS ligand (inductor al apoptozei celulelor T activate, proces considerat foarte important în producerea TEN) (13, 14).

8.3 Medicaţia alternativă

Stabilirea diagnosticului de reacție alergică indusă de medicamente și aplicarea terapiei adecvate nu rezolvă problema bolii de bază a pacientului.

Scanned with OKEN Scanner

Următorul pas care trebuie făcut este administrarea unui medicament alternativ la medicamentul care a indus reacţia alergică. Alegerea unui medicament de alternativă trebuie să ţină seama de o serie de criterii cum ar fi: acţiune farmacologică cât mai asemănătoare dacă nu identică cu medicamentul înlocuit, structură chimică cât mai diferită de acesta, pentru a evita reacţiile alergice încrucişate, capacitatea medicamentului nou administrat de a induce el însuşi reacţii alergice de acelaşi tip sau de tipuri diferite cu medicamentul inductor (studiul bibliografic în acest sens este în multe cazuri necesar) ca şi de toxicitatea sau costul medicamentului respectiv.

La marea majoritate a medicamentelor se poate găsi relativ uşor un medicament de alternativă. Un exemplu îl constituie antibioticele unde există multe medicamente cu acelaşi spectru bacterian, dar cu structuri chimice diferite. Este bine cunoscută reacţia încrucişată care apare între penicilină şi cefalosporine, ceea ce face ca substituţia între aceste două antibiotice cu activitate antibacteriană relativ asemănătoare să fie - în general - evitată sau făcută cu mare prudenţă. Un alt exemplu îl constituie insulina unde se pot întâlni reacţii alergice la insulina derivată din surse animale, care nu se mai întâlnesc în cazul administrării insulinei umane. În toate cazurile de introducere a medicamentelor alternative trebuie să se ţină seama de raportul risc/beneficiu. În cele mai multe cazuri, medicamentul de alternativă este introdus rapid (evident nu se poate face testarea cutanată din cauza reacţiei alergice în desfăşurare), având numai date teoretice despre medicamentul respectiv fără a se cunoaşte dacă acest nou medicament introdus va produce o nouă reacţie alergică.

8.4 Desensibilizarea

8.4.a Aspecte generale

Există mai multe situaţii în care folosirea medicamentelor alternative la un medicament care a indus o reacţie alergică de tip I este extrem de limitată. În aceste situaţii clinice medicamentele alternative au proprietăţi farmacologice inferioare medicamentelor administrate iniţial punând sub semnul întrebării eficienţa tratamentului administrat. Astfel, în cazul endocarditei bacteriene, tratamentul cu penicilină nu poate fi egalat de nici un alt antibiotic, tratamentul cu penicilină în sifilisul gravidelor este superior tratamentului cu eritromicină sau tetraciclină, reducând considerabil riscul de sifilis congenital în cazul infecţiei HIV.

Din aceste motive, s-a imaginat un procedeu prin care se încearcă readministrarea unor medicamente la pacienţi care au prezentat în antecedente o reacţie alergică de tip I la medicamentele respective. Acest procedeu a fost denumit desensibilizare. În esenţă, prin acest procedeu are loc o conversie a statusului imun al pacientului din starea de hipersensibilitate (răspuns exagerat la administrarea medicamentului respectiv) la răspunsul normal sau în care medicamentul este tolerat. Folosirea termenului de desensibilizare presupune că acest procedeu are la bază un mecanism imun pentru simptomatologia clinică. Se presupune că, în timpul desensibilizării, anticorpii de tip IgE dirijaţi împotriva medicamentului respectiv sunt neutralizaţi sau dispar gradual, sau are loc o degranulare graduală a mastocitelor fără să se declanşeze o reacţie sistemică (12).

Scanned with OKEN Scanner

Ca principiu general, desensibilizarea constă în administrarea de doze progresiv crescătoare plecând de la doze extrem de mici (1/10.000 până la 1/1000) din doza terapeutică a medicamentului care este necesar să fie readministrat la un pacient ce a prezentat sau presupunem că a prezentat o reacție alergică de tip I în antecedente. Administrarea se face la intervale de 20-30 de minute parenteral sau oral într-o perioadă extrem de scurtă de la câteva ore la câteva zile, până la atingerea dozei terapeutice. O desensibilizare reușită presupune posibilitatea administrării medicamentului cu care s-a făcut desensibilizarea în doză terapeutică la un pacient care, anterior, prezentase o reacție alergică mediată IgE la acel medicament. În foarte multe cazuri, succesul desensibilizării este acompaniat de o reducere marcată a dimensiunilor papulei apărută la testarea cutanată cu medicamentul respectiv, sau chiar dispariția papulei (test cutanat negativ).

În prezent, există protocoale de desensibilizare bine stabilite pentru o serie de medicamente ca: penicilina, insulina, într-o mai mică măsură pentru sulfonamide, alopurinol. Pentru multe medicamente, protocoalele de desensibilizare sunt orientative.

Pacienții propuși pentru desensibilizare trebuie să îndeplinească câteva criterii. În absența acestora, atât reușita cât și utilitatea desensibilizării devin îndoielnice.

Aceste criterii sunt:

- desensibilizarea se practică numai pentru reacții de tip I, respectiv reacții mediate IgE;
- nu există medicamente de alternativă sau medicamentele de alternativă propuse au o acțiune farmacologică insuficientă pentru afecțiunea de bază, ceea ce ar duce la consecințe clinice apreciabile;
- diagnosticul este cert, respectiv se cunoaște cu exactitate care este medicamentul care a indus reacția. Există cazuri în care diagnosticul este confirmat prin teste cutanate pozitive, dar desensibilizarea se poate executa și în cazurile în care pacienții prezintă antecedente pozitive, dar cu teste cutanate negative, sau cu teste cutanate care, din diferite motive, nu se pot executa;
- intervalul de timp de la accidentul alergic cu medicamentul incriminat până în momentul în care se încearcă desensibilizarea. Cu cât acest interval de timp este mai mare, cu atât șansele de a efectua o desensibilizare reușită sunt mai mari. La un interval de timp mai mare, șansele de a se produce o reacție anafilactică în cursul desensibilizării sunt mai mici. De exemplu, dacă la un pacient se administrează penicilină la un interval mai mic de un an de la declanșarea unei reacții la penicilină majore, riscul de a prezenta o nouă reacție la readministrarea peniclininei este de 90%. Dacă intervalul a depășit 10 ani, riscul este de 20-30% (16);
-desensibilizarea va fi contraindicată atunci când pacientul prezintă o stare clinică ce nu permite manevre terapeutice cu risc sau se consideră că pacientul nu va răspunde favorabil datorită prezenței altor afecțiuni: pacienții cu insuficiență hepatică sau renală avansată, pacienții coronarieni (sau cu by pass), pacienții cu tumori metastatice, boli autoimune, astm instabil, imunodepresii sau pacienți tratați cu beta-blocante sau imunosupresoare. De asemenea, cunoscând faptul că în cursul desensibilizării pot apărea reacții anafilactice (uneori șoc), se are în vedere ca pacientul să poată suporta apariția unei reacții de acest gen și măsurile terapeutice care se impun;

Scanned with OKEN Scanner

- desensibilizarea să se facă în condiţiile unui acces rapid la unităţi de terapie intensivă sau chiar în unităţi de terapie intensivă. Ca precauţie, indiferent de modul de administrare a medicamentului de la începutul desensibilizării trebuie să se asigure un acces uşor şi rapid la una din vene (branulă).

Îndeplinirea acestor criterii reprezintă o condiţie minimă de efectuare a desensibilizării. Trebuie înţeles că desensibilizarea reprezintă o indicaţie de excepţie în cursul alergiei la medicamente. O serie de afecţiuni citate în această lucrare cum ar fi: sindromul Stevens-Johnson, necroliza epidermică toxică, dermita exfoliativă, hepatita, reacţii hemoragice, nu au indicaţie nici pentru desensibilizare (indiferent cât timp a trecut de la reacţia respectivă chiar dacă perioada de timp este de ordinul anilor riscul de apariţie rămâne foarte mare), nici pentru administrarea progresivă *(test dosing)*. Şocul anafilactic grav are o indicaţie relativă pentru desensibilizare la medicamentul respectiv. Aprecierea se face în funcţie de potenţialul de a induce sau a reinduce o reacţie alergică gravă al medicamentului, respectiv de intervalul de timp scurs de la accidentul alergic de capacitatea de a reuşi o desensibilizare cu medicamentul respectiv, ca şi de beneficiile care se obţin în caz de reuşită a desensibilizării.

Desensibilizarea presupune administrarea de doze subanafilactice crescânde din medicamentul la care pacientul a prezentat un accident anafilactic. Alegerea primei doze este foarte importantă şi depinde de mai mulţi factori: simptomatologia clinică a reacţiei iniţiale (cu cât reacţia a fost mai puternică, cu atât precauţia în alegerea dozei trebuie să fie mai mare), timpul scurs de la reacţia alergică, capacitatea medicamentului de a induce o reacţie alergică şi poate cel mai important criteriu, rezultatele la testele cutanate. O reacţie masivă cutanată la efectuarea testului cutanat orientează către o doză cât mai mică pentru începerea desensibilizării.

Alegerea căii de administrare depinde de condiţiile clinice respective preferându-se evident în caz de reacţii masive la testele cutanate administrarea orală şi nu cea intravenoasă. Administrarea intravenoasă presupune o administrare a dozelor la intervale de 15 minute, mai scurte decât în cazul administrării orale sau subcutanate şi necesită monitorizarea pacientului.

În cursul desensibilizării, pot apărea o serie de simptome tranzitorii (prurit, eriteme mai mult sau mai puţin intense) cam la unul din trei pacienţi la care se practică desensibilizarea (17). Aceste reacţii dispar spontan sau după o medicaţie simptomatică uzuală (antihistaminice de tipul antagoniştilor de H_1). Lipsa de răspuns la medicaţie şi progresia acestor simptome poate anunţa în multe cazuri debutul unei reacţii anafilactice. Post desensibilizare în cursul terapiei propriu-zise (mai ales dacă terapia este efectuată cu doze mari) pot să reapară o serie de reacţii ca: urticarie, boala serului, anemie hemolitică (1). Continuarea terapiei respective se apreciază de la caz la caz fiind în funcţie de posibilitatea de a controla aceste reacţii.

Desensibilizarea este un proces activ şi reversibil, fiind total dependent de prezenţa permanentă a medicamentului în organism. În cazul în care terapia efectuată după desensibilizare este întreruptă, sensibilitatea anafilactică apare şi în 48 de ore (7). Încercarea de a menţine o stare de toleranţă la penicilină prin administrarea zilnică orală de penicilină pentru o infecţie recurentă sau pentru o posibilă infecţie este discutabilă, neexistând rezultate sau studii concludente (1).

În timpul şi după desensibilizare, atât nivelul anticorpilor IgG cât şi IgE specifici creşte. Dar se pare că un nivel crescut IgG poate neutraliza determinanţi

Scanned with OKEN Scanner

specifici ai medicamentului și/sau blocând producerea și funcționarea anticorpilor specifici IgE.

Pozitivitatea testelor cutanate (mărimea papulei) diminuă sau chiar poate dispărea după desensibilizare, cu toate că nivelul IgE specifici crește, ceea ce ar dovedi că mecanismul imunologic al desensibilizării ar fi predominent celular (1, 18).

Este greu de apreciat perioada de toleranță a medicamentului după desensibilizare. Ca regulă generală, terapia propriu-zisă începe imediat după ultima doză din cadrul desensibilizării. În multe cazuri, ultima doză din cadrul desensibilizării este echivalentă cu prima doză din terapia propriu-zisă. Este, de asemenea, greu de apreciat durata menținerii toleranței după încetarea curei terapeutice propriu-zise care a urmat desensibilizării. Intervalul de timp variază de la câteva zile la câteva luni. Acest interval este dependent atât de medicament, cât și de sistemul imun al pacientului respectiv. Ca regulă generală, întreruperea administrării terapeutice a medicamentului cu care s-a efectuat desensibilizarea este urmată de o retestare cutanată a medicamentului respectiv și o nouă cură de desensibilizare.

Încercarea de a preveni eventualele reacții alergice care ar putea să apară în cursul desensibilizării cu antihistaminice sau chiar prednison nu este recomandată. Protecția realizată de aceste medicamente este minimă, se poate masca o reacție alergică și este influențat mecanismul de producere a desensibilizării. Acest medicament se poate utiliza însă pentru scurte perioade de timp numai când apar manifestări alergice.

În afară de desensibilizarea practicată pentru reacțiile alergice tipice, anafilactice (desensibilizare rapidă), s-a practicat și o desensibilizare lentă în cazul reacțiilor lente (diverse tipuri de dermatită sau erupții maculo-papuloase). În acest caz, dozele crescătoare din medicamentul presupus s-au administrat la intervale de 24-48 de ore, mai puțin dozele terapeutice care sunt administrate imediat după desensibilizare.

Cu toate că mulți autori prezintă rezultate foarte bune obținute în urma desensibilizării, această metodă rămâne o metodă de excepție cu risc ridicat pentru pacient. Deși nu s-au semnalat decese prin șoc anafilactic în cursul desensibilizării, aceasta s-ar datora în primul rând unui standard ridicat de eficiență a serviciilor de terapie intensivă. Cu toate acestea, riscul fatal pentru pacient, deși redus, există. Acest risc trebuie cunoscut și de către medic și de către pacient. Există totodată o doză de hazard în rezultatul desensibilizării, acest rezultat depinzând și de o serie de parametri subiectivi în care ar putea fi incluși și experiența medicului și doza de anxietate a pacientului.

S-au imaginat mai multe protocoale de desensibilizare care caută să evite riscurile și care să asigure un grad mare de rezultate favorabile. Aceste protocoale sunt fie generale, fie protocoale specifice pentru un singur medicament.

Un protocol general este propus de Adkinson (1) care este structurat în trei secțiuni: preparare, desensibilizare propriu-zisă, urmărire post-desensibilizare.

Protocolul este următorul:

Preparare

1. Teste cutanate pentru a determina gradul de sensibilizare
   a) diluați medicamentul de testat la 1-3 mg/ml;
   b) preparați trei diluții diluate la 1/10;
   c) efectuați prick-testul cu diluția 1/1000;

Scanned with OKEN Scanner

d) dacă sunt negative, testele intradermice seriate (la administrarea de 0,02 ml papula nu depăşeşte 3-4 mm) (efectuată în duplicat) urcate până la o cantitate totală de 3 mg/ml (stoc). Opriţi testarea dacă papula este mai mare de 8 mm. Testul efectuat în duplicat este pozitiv dacă ambele papule cresc semnificativ (mai mult de 2-3 mm) după 20 de minute după administrare comparativ cu martorul.

2. Preparaţi o cantitate suficientă de soluţie/suspensie din medicamentul respectiv pentru desensibilizare în diluţie semilogaritmică în baza 10 (diluaţi 1/3 şi 1/10 din concentrat de bază - 1-3 mg/ml).

Administrarea-desensibilizarea propriu-zisă

1. Stabiliţi linia de monitorizare pentru pacient; condiţiile de efectuare şi natura şi severitatea primei reacţii.

2. Doza de început a desensibilizării. Dacă testele sunt negative, sau nevalide începeţi cu 0,1 ml din soluţia de 1-3 micrograme/ml. Dacă testele sunt pozitive începeţi cu o doză sub 1/100 din doza care a produs o reacţie cutanată, respectiv o papulă de 5-8 mm.

3. Administrarea se face oral prin ingestie sau tub gastric în 30 ml apă sau parenteral prin administrare intradermică (< 0,2 ml), subcutan (0,2-0,6 ml) sau intramuscular (> 0,6 ml).

4. Intervalul de administrare al dozelor este de 15-20 de minute pentru administrarea parenterală şi de 20-30 de minute pentru administrarea orală. Repetaţi dozele pentru reacţii sistemice moderate. Retrageţi două doze 1/10 pentru reacţii moderate şi pentru reacţii care produc modificări hemodinamice.

5. Creşterea dozelor: creşterea semilogaritmică (de 3 ori), exemplu: 1microgram; 3 micrograme; 10 micrograme; 30 micrograme, 100 micrograme etc.

6. În unele cazuri, începeţi o perfuzie pentru a administra o doză echivalentă cu ultima doză orală sau parenterală timp de o oră. Dublaţi rata perfuziei până se atinge doza terapeutică ţintă.

Urmărire

1. Urmărirea presupune şi o perfuzie din medicamentul respectiv, 24 de ore continuu. Dacă nu, evitaţi perfuzia rapidă a dozelor intermediare ale medicamentului respectiv.

2. Dacă testele cutanate au fost pozitive, repetaţi post desensibilizarea pentru a evidenţia virarea sensibilităţii pielii.

3. Evitaţi întreruperea în administrarea dozelor terapeutice.

4. Trataţi selectiv reacţiile moderate sau blânde pentru a evita să repetaţi desensibilizarea.

5. Terapia prin desensibilizare este dependentă de medicament şi de doză desensibilizarea trebuie să fie repetată înainte de următoarele cure terapeutice dacă testele rămân pozitive.

Acest protocol este unul general care nu se referă la un anume medicament. Sunt câteva aspecte de remarcat. În primul rând, diluţia bază de 1-3 mg/ml. În al doilea rând doza de pornire a desensibilizării care este dependentă de rezultatul testării cutanate (pozitivă sau negativă la medicamentul respectiv). În al treilea rând, progresia dozelor pe care o fixează autorul care pare mai mult justificare matematică decât biologică, dar oricum este de acceptat ca atare şi în final momentul imediat după ultima doză după desensibilizare care este urmat de continuarea perfuziei cu medicamentul respectiv 24 de ore sau administrarea medicamentului respectiv fără să administrăm în perfuzie rapidă dozele intermediare din medicamentul respectiv.

Scanned with OKEN Scanner

Un moment important în cursul desensibilizării îl reprezintă apariţia unor simptome alergice moderate. Decizia de a continua desensibilizarea (tratând cu antihistaminice şi chiar corticoizi) sau de a întrerupe desensibilizarea considerând că reprezintă începutul unei reacţii severe este extrem de importantă, dar greu de luat, datorită insuficienţei datelor necesare. Experienţa medicului în aceste situaţii este hotărâtoare.

Există o serie de criterii prin care se încearcă să se stabilească în ce măsură s-a realizat cu adevărat o desensibilizare la medicamentul respectiv. Aceste criterii sunt:

- pierderea reactivităţii specifice a testelor cutanate (fără schimbarea reactivităţii la testele cutanate la alţi antigeni);
- lipsa de efect la nivelul sensibilităţii receptorului mastocitelor cutanate (degranularea rămâne încă prezentă) şi nu se datorează scăderii de mediatori. Mastocitele continuă să se degranuleze dacă sunt stimulate cu polimixină;
- eliminarea de histamină din bazofile nu este afectată (în cazul penicilinei bazofilele sunt încă activate prin antigenul peniciloil şi prin anti-IgE);
- rezultatul desensibilizării nu pare a fi datorat anticorpilor blocanţi IgG (nu există nici o schimbare în specificitatea la peniciloil de tip IgG sau IgE deşi nivelele de IgE pot creşte după desensibilizare). Serul pacienţilor desensibilizaţi nu blochează degranularea mastocitelor in vitro;
- nu există dovezi de activare a complementului sau formare de novo de complexe imune;
- există o creştere a nivelului IgE total;
- nu există o creştere a nivelului histaminei serice în absenţa unei reacţii alergice;
- reactivitatea cutanată se restabileşte în interval de 2 zile dacă administrarea medicamentului este oprită;
- nu există informaţii asupra:
- creşterii actuale a complexului haptenă proteină responsabil de hipersensibilitatea determinantului minor la penicilină;
- locusurile desensibilizării în sensul secvenţelor de evenimente biochimice care duc la degranularea mastocitelor (după Gorevic, 1997).

După cum se observă, aceste criterii propuse de Gorevic (19) evidenţiază câteva observaţii privind desensibilizarea, observaţii care sugerează implicarea sau neimplicarea unor mecanisme imunologice în desensibilizare. Din punct de vedere practic, singurul criteriu care poate fi utilizat este negativarea testelor cutanate, dar care se face cu 1-2 zile de la terminarea desensibilizării şi este posibil să nu apară în toate cazurile de desensibilizare reuşită. Practic, în momentul în care am încheiat protocolul de desensibilizare avem puţine date care să ateste reuşita desensibilizării. Faptul că bolnavul a tolerat doze crescătoare din medicamentul respectiv şi s-a ajuns să suporte doza terapeutică constituie în acel moment singurul argument pentru o desensibilizare reuşită. Certitudinea că am efectuat o desensibilizare reuşită este în momentul în care pacientul a suportat cura terapeutică în întregime.

În afară de acest protocol general de desensibilizare, s-au elaborat mai multe protocoale în funcţie de mai multe tipuri de medicamente. Prezentăm câteva protocoale de desensibilizare pentru mai multe tipuri de medicamente.

Scanned with OKEN Scanner

8.4.b Desensibilizarea la penicilină şi alte beta-lactamide

Antibioticele betalactamice cuprind penicilina, cefalosporinele, cefamicinele şi monolactamii. În privinţa testelor cutanate este de remarcat faptul că testarea cutanată în cazul penicilinei are o foarte bună valoare diagnostică şi predictivă în timp ce, pentru celelalte antibiotice, deşi au în structură nucleul beta-lactamic, testarea cutanată are o valoare mult mai mică. Această observaţie are o importanţă deosebită pentru doza iniţială ca şi pentru procentul de reuşită al acestei metode. Desensibilizarea la penicilină se poate face atât pe cale orală, cât şi pe cale parenterală. Cea orală este preferată atunci când se are în vedere riscul, considerându-se că administrarea orală prezintă o mai mare siguranţă pentru pacient.

Administrarea intravenoasă se are în vedere atunci când necesită un strict control al dozei administrate (17). Unii autori consideră că pacienţii trataţi cu doze orale de penicilină se resensibilizează mai greu după desensibilizare decât pacienţii trataţi cu doze mari de penicilină administrată intravenos. Din aceste motive, pacienţii trataţi cu penicilină i.v. după desensibilizare, trebuie retestaţi obligatoriu şi eventual desensibilizaţi după 6-8 săptămâni de la terminarea curei terapeutice care a urmat desensibilizării (2).

Nu există până în prezent studii comparative între cele două tipuri de administrare care să evidenţieze avantajele sau dezavantajele prezentate de aceste două căi de administrare.

Indiferent de metoda de administrare aleasă, principiul administrării este similar. Doza iniţială este de 1/10.000 din doza terapeutică recomandată. Sau în cazul desensibilizării orale doza iniţială poate fi o doză subanafilactică respectiva doză tolerată în timpul testului de provocare sau în cursul administrării progresive *(test dosing)*. În cazul administrării intravenoase, doza cu care se începe desensibilizarea poate să fie 1/10 sau 1/100 (1/100 dacă reacţia alergică a fost foarte severă din doza ce produce testul cutanat pozitiv sau din doza care provoacă răspuns alergic la administrarea intravenoasă în cazul administrării progresive. Doza este dublată la fiecare 15-20 de minute până se ajunge la doza terapeutică.

În tabelul 35 este prezentat un protocol practic de desensibilizare la penicilină (administrare intravenoasă) sau alte beta-lactamide. Se observă că sunt folosite cinci concentraţii descrescătoare din care se administrează trei sau patru doze crescătoare (dublate până la atingerea dozei terapeutice). Administrarea este la început foarte lentă şi în caz că nu apar simptome clinice alergice (prurit, eritem) se poate administra mult mai repede (17). Apariţia simptomelor clinice în timpul desensibilizării face ca desfăşurarea administrării dozelor să fie diminuată (se încearcă administrarea ultimei doze nedublate una sau mai multe administrări, sau o creştere mai lentă a dozelor cu o dată şi jumătate nu de două ori), sau se opreşte administrarea. După tratarea simptomelor se reia desensibilizarea de la ultima doză administrată sau chiar 1-2 doze mai jos (nu mai mult că se pierde efectul favorabil) şi se continuă desensibilizarea într-o progresie a dozelor mult mai lentă. Orientativ această progresie poate fi adaptată în funcţie de intensitatea simptomelor apărute. Odată ce doza terapeutică este atinsă şi toleranţa de către pacient, respectiv 800.000 UI de penicilină sau 800 mg din alte antibiotice beta-lactamice se trece imediat la administrarea dozei terapeutice continuu fără întrerupere. Procedura de desensibilizare orală ridică aceleaşi

Scanned with OKEN Scanner

probleme. Dozele-țintă, respectiv dozele terapeutice, sunt aceleași. Reacții în cursul desensibilizării apar frecvent în cazul desensibilizării orale. În 30% din cazuri acestea pot să apară indiferent de calea de administrare. Apariția reacțiilor mai serioase ca edem laringian, hipotensiune sau astm sever constituie argumente puternice pentru a întrerupe desensibilizarea.

TABELUL 35

Protocol pentru desensibilizarea intravenoasă la antibiotice beta-lactamice

(Sullivan T.J., 1993)

Concentrație beta-lactam (mg/ml)	Concentrație penicilina G (U/ml)	Doză nr.	Valoarea dată (ml)	Doză dată (mg/U)
0.1	160	1	0,10	0,01/16
		2	0,20	0,02/32
		3	0,40	0,04/64
		4	0,80	0,08/128
1	1600	5	0,15	0,15/240
		6	0,30	0,30/480
		7	0,60	0,60/960
		8	1,00	1,0/1600
10	16.000	9	0,20	2,0/3200
		10	0,40	4,0/6400
		11	0,80	8,0/12.800
100	160.000	12	0,15	15,0/24.000
		13	0,30	30,0/48.000
		14	0,60	60,0/96.000
		15	1,00	100,0/160.000
1000	1.60.000	16	0,20	200,0/320.000
		17	0,40	400,0/640.000
		18	0,80	800,0/1.280.000

Este interesantă evoluția testelor cutanate la penicilină după desensibilizare. Astfel, Stack (20) urmărind un număr de 15 pacienți după desensibilizare la penicilină obține date utilizabile numai la 8 pacienți (la ceilalți li s-au administrat mai multe medicamente după desensibilizare). Dintre acești 8 pacienți, la o zi după desensibilizare, doi pacienți nu au mai răspuns la nici un determinant penicilinic, iar alți trei pacienți și-au pierdut reactivitatea numai la un singur determinant penicilinic. Testarea în cursul terapiei cu penicilină a demonstrat că alți doi pacienți nu au mai răspuns la determinanții penicilinici testele cutanate fiind deci negative. În acest studiu s-a folosit numai administrarea orală.

Succesul desensibilizării trebuie apreciat în primul rând prin pierderea reactivității pielii (negativarea testelor cutanate) la testarea la penicilină, incluzând în primul rând determinantul major. Este firesc, deoarece în marea majoritate a cazurilor există o reacție alergică dirijată în special împotriva acestui determi-

Scanned with OKEN Scanner

nant. S-au încercat desensibilizări şi la determinanţii minori ai penicilinei luaţi împreună (mixtură de determinanţi minori). Desensibilizarea în acest caz este extrem de periculoasă şi total neindicată în cazul pacienţilor cu fibroză chistică. Rezultatele comunicate de diverşi autori cuantificate pe serii reduse de pacienţi au fost relativ bune dar simptomele alergice au apărut la peste jumătate din pacienţi, multe dintre ele fiind foarte serioase. În aproximativ o treime din cazuri testele au fost complet negative (19).

În privinţa reactivităţii încrucişate a penicilinei cu alte peniciline semisintetice este de aşteptat ca după o desensibilizare reuşită această reactivitate încrucişată să dispară.

TABELUL 36

Protocol de desensibilizare la penicilină (Holgate St., 1993)

Mod de administrare oral: penicilina V la fiecare 15 minute		Mod de administrare parenteral: penicilina G la fiecare 20 minute		
Paşi	Doză (unităţi)	Doză (unităţi)	Volum (ml)	Calea de administrare
1.	100	100	0,1	intradermal
2.	200	100	0,2	subcutanat
3.	400	100	0,4	subcutanat
4.	800	100	0,8	subcutanat
5.	1 600	1 000	0,1	intradermal
6.	3 200	1 000	0,3	subcutanat
7.	6 400	1 000	0,6	subcutanat
8.	12 000	10 000	0,1	intradermal
9.	24 000	10 000	0,2	subcutanat
10.	48 000	10 000	0,4	subcutanat
11.	80 000	10 000	0,8	subcutanat
12.	160 000	100 000	0,1	intradermal
13.	320 000	100 000	0,3	subcutanat
14.	640 000	100 000	0,6	subcutanat
Se schimbă cu penicilina G intravenos				
15.	125 000	1 000 000	0,1	intradermal
16.	250 000	1 000 000	0,2	subcutanat
17.	500 000	1 000 000	0,2	intradermal
18.	1 125 000	1 000 000	0,4	intradermal
19.		1 000 000 infuzii intravenoase continue		

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL 37

Protocol de desensibilizare la penicilină la femei gravide cu sifilis (Patterson R., 1995)

Concentraţie	Doză
1 unitate/ml	0,1 u. SC
10 unitate/ml	1,0 u. SC
100 unitate/ml	1 u. SC
1.000 unitate/ml	100 u. SC
10.000 unitate/ml	1.000 u. SC
100.000 unitate/ml	10.000 u. SC
1.000.000 unitate/ml	100.000 u. SC
	200.000 u IM
	2,1 milioane u IM

Un alt protocol pentru desensibilizarea la penicilină este prezentat de Holgate (21) care combină administrarea orală a penicilinei V cu administrarea intravenoasă a penicilinei G sau administrarea intradermală, subcutanată sau intramusculară în funcţie de severitatea reacţiei iniţiale la penicilină (Tabelul 36).

O situaţie deosebită pentru tratamentul la penicilină o reprezintă infecţia sifilitică la gravide indiferent de vârsta sarcinii. Până în prezent, nici un alt antibiotic nu are eficienţă terapeutică şi nici nu reduce riscul de sifilis congenital la fel ca penicilina. Din acest motiv, în cazul gravidelor bolnave de sifilis şi alergice la penicilină este necesar să se facă desensibilizare. În această situaţie, riscul de a produce un accident anafilactic în cursul desensibilizării care să producă un avort sau o naştere prematură este mai mic decât riscul de sifilis congenital prin tratarea gravidei cu un antibiotic de alternativă mult mai puţin eficient în această situaţie. OMS recomandă în aceste situaţii desensibilizarea la penicilină. Sunt însă necesare o serie de precauţii. Desensibilizarea se va face în servicii de ginecologie cu terapie intensivă; trebuie asigurat accesul venos la una sau mai multe vene monitorizarea funcţiilor vitale la mamă şi la făt în caz de suferinţă fetală să se poată ajunge la naştere de urgenţă, de necesitate. Se prepară diluţiile necesare pentru desensibilizare 1.0 UI/ml, 10 UI/ml, 100 UI/ml, 1000 UI /ml, 10.000 UI/ml, 100.000 UI/ml, 1.000.000 UI/ml. Calea de administrare este în funcţie de calea de administrare a dozei terapeutice. Este necesar să se deosebească o reacţie alergică (cum ar fi un eritem difuz de reacţia Herxheimer (reacţie de tip toxic care apare în urma distrugerii treponemelor) care poate să apară în cursul desensibilizării sau al terapiei propriu-zise.

Un protocol de desensibilizare al femeii gravide cu sifilis este prezentat de Patterson (22) în tabelul 37. Administrarea este iniţial subcutană şi la ultimele doze dacă nu intervin reacţii alergice se trece la administrarea intramusculară. Dozele sunt crescute zecimal.

Un alt protocol de desensibilizare la penicilină la femeile gravide cu sifilis este procedeul Wendel (23). După acesta, calea de administrare este cea orală şi se foloseşte penicilina V. Se prepară iniţial trei soluţii de penicilină: soluţia I (30.000 UI/30 ml apă); soluţia II (300.000 UI/30 ml apă) şi soluţia III (2.400.000 UI/30 ml apă). Se administrează 0,1 ml din soluţia I respectiv 100 UI penicilină, apoi la fiecare 15 minute se dublează doza 0,1 ml (100 UI); 0,2 ml (200 UI); 0,4 ml (400 UI); 0,8 ml (800 UI); 1,6 ml (1600 UI); 3,2 ml (3200 UI); 6,4 ml (6400 UI), 12 ml soluţia II (12 000 UI); 24 ml (24.000 UI); 48 ml (4 000 UI); 1 ml soluţia III

Scanned with OKEN Scanner

(80.000 UI); 2 ml (160.000 UI); 4 ml (320.000 UI); 8,2 ml (640.000 UI). După ultima doză, se trece la administrarea primei doze terapeutice care este continuată fără întrerupere toată cura recomandată. Deşi par simple, protocoalele de desensibilizare nu sunt lipsite de riscurile care se întâlnesc în general în cursul unei desensibilizări. În cazul gravidelor, în afară de riscul matern se ia în considerare şi riscul fetal (Tabelul 37).

8.4.c Desensibilizarea la antibiotice non-beta-lactamice

Comparativ cu penicilina, aceste antibiotice dau reacţii alergice într-o proporţie mult mai mică. Cu excepţia sulfonamidelor, administrarea celorlalte antibiotice are puţine indicaţii în situaţii de urgenţă atunci când nu există medicamente de alternativă. De asemenea, testele in vivo, cât şi in vitro, atunci când se pot efectua, au pentru multe dintre aceste antibiotice o valoare relativă. Sulfonamidele, aminoglicozidele şi vancomicina beneficiază de testări in vivo precum şi in vitro cu rezultate acceptabile, dar nu de valoarea testelor efectuate cu penicilină. În multe cazuri, reacţiile alergice produse de aceste medicamente nu sunt de natură IgE, ceea ce face ca administrarea să fie mai puţin indicată, dar periculoasă prin reacţiile de tip II sau III pe care poate să le declanşeze reacţii mult mai greu de controlat ca o reacţie de tip I.

Desensibilizarea la sulfonamidă. S-a practicat până în prezent desensibilizarea la trimetoprim-sulfometoxazol (TMP-SMX) şi la sulfadiazine. Desensibilizarea la trimetoprim-sulfometoxazol este rar indicată şi în multe cazuri deosebit de periculoasă. Se execută la pacienţii alergici la TMP-SMX HIV pozitivi infectaţi cu Pneumocystis carinii rezistent la alte antibiotice. De cele mai multe ori, pacienţii au o stare generală precară, ceea ce necesită ca decizia de începere a desensibilizării să fie greu de luat. În cazurile în care se execută desensibilizarea la TMP-SMX, calea de administrare este orală şi se începe cu o cantitate de 0,00001 mg (componenta SMX) şi se administrează doze progresive la interval de 7 ore (24).

Sulfadiazina este utilizată în tratamentul toxoplasmozei la pacienţii HIV pozitivi. În general, se evită desensibilizarea utilizându-se ca medicament de alternativă clindomicina. În multe cazuri, se practică o administrare progresivă *(test dosing)*.

Sulfasalazina este folosită în boli intestinale inflamatorii. Există puţine medicamente de alternativă cu eficacitate apropiată sulfasalazinei. Încercările de desensibilizare la aceste sulfamide au dat rezultate în multe cazuri. Nu beneficiază de acest tratament pacienţii cu istorie de agranulocitoză, fibroză alveolară, TEN care au fost induse de sulfasalazină (22).

Antibiotice diverse. În afară de penicilină şi sulfamide desensibilizarea a fost aplicată şi la pacienţi alergici la diverse antibiotice cu sau fără nucleu beta-lactamic. Rezultate bune se obţin numai în cazul cefalosporinelor şi aminoglicanilor.

În cazul altor antibiotice, studiile efectuate cu rezultate variabile au fost făcute pe loturi mici care nu au fost confirmate sau infirmate de studii ulterioare. Protocoalele de desensibilizare au fost stabilite ad-hoc fiind extrem de variabile şi având un grad redus de generalizare. În mare, aceste protocoale respectă regulile generale ale desensibilizării. Astfel, o variantă o prezintă protocolul general prezentat la începutul capitolului. Sau în cazul antibioticelor beta- lactamice

Scanned with OKEN Scanner

se poate folosi protocolul pentru penicilină administrare orală sau intravenoasă prezentat anterior.

O a doua variantă ar fi efectuarea desensibilizării printr-un protocol limitat numai la situația clinică și la medicamentul respectiv. Trebuie să se țină seama că testările cutanate în cazul acestor medicamente au o relativitate mult mai mare decât în cazul penicilinei. Este foarte importantă doza inițială; se menține principiul că doza inițială trebuie să fie subanafilactică respectiv 1/10 sau 1/100 din doza tolerată oral sau intracutanată. Sau, în cazul cefalosporinelor, 0,1 ml din concentrația unui test cutanat pozitiv efectuat în duplicat. Administrarea se face în doze crescătoare dublate la fiecare 15 minute până la atingerea dozei terapeutice (19). Urmărirea deosebit de atentă a posibilelor reacții care apar în cursul desensibilizării este extrem de necesară mai ales atunci când există informații puține despre desensibilizarea la medicamentul respectiv.

Terapia efectuată după desensibilizare nu trebuie întreruptă. Protocoalele de desensibilizare la medicamente diverse trebuie să țină seama de calitățile de antigen ale medicamentului respectiv, de tipul reacției alergice și de experiența anterioară (dacă există) în privința reacțiilor alergice și a desensibilizării la medicamentul respectiv.

8.4.d Desensibilizarea la insulină

Acest tip de desensibilizare se folosește atunci când nu există o urgență în administrarea insulinei. În afară de accidentele anafilactice care pot să apară în cursul desensibilizării trebuie să se considere accidentele sau simptomatologia ce poate apărea datorită hipoglicemiei. Apariția hipoglicemiei, care trebuie evident tratată, modifică permanent protocolul de desensibilizare, ajungându-se chiar la stopare. Prezența acidocetozei necesită o desensibilizare mai rapidă pentru ca pacientul să beneficieze mai repede de tratamentul adecvat. În caz de alterare a funcțiilor vitale prin acidocetoză, efectuarea desensibilizării este contraindicată în principiu dar decizia finală se ia în funcție de contextul clinic al fiecărui caz. Spre deosebire de desensibilizarea efectuată cu alte tipuri de medicamente, în cazul insulinei, nivelul IgE specific scade. Testele cutanate efectuate după desensibilizare sunt frecvent negative (17, 22).

Protocolul de desensibilizare este prezentat în tabelul 38.

TABELUL 38

Protocol de desensibilizare la insulină (Patterson R., 1995)

Ziua	Timpul (ora)	Insulina (unitati)	Mod de administrare*
1	7:30	0,00001+	Intradermal
	12:00	0,0001	Intradermal
	16:30	0,001	Intradermal
2	7:30	0,01	Intradermal
	12:00	0,1	Intradermal
	16:30	1,0	Subcutanat
3	7:30	2,0	Subcutanat
	12:00	4,0	Subcutanat
	16:30	80	Subcutanat

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL 38 (continuare)

4	7:30 12:00	12,0 16,0	Subcutanat Subcutanat
5	7:30	20,0++	Subcutanat
6	7:30	25,0++	Subcutanat

* se preferă aministrarea subcutanată
\+ de la ziua 1 la ziua a 4-a - insulina se administrează normal
++ ziua a 5-a şi ziua a 60-a - insulina se administrează lent.

8.4.e Desensibilizarea la seruri heterologe

Principalele reacţii care apar la administrarea serurilor heterologe sunt reacţiile anafilactice şi boala serului. Incidenţa reacţiilor anafilactice este mult mai redusă decât boala serului. Cele mai cunoscute şi utilizate seruri heterologe sunt: antiserurile la venin de şarpe sau păianjen, anticorpi murini monoclonali dirijaţi împotriva unor antigene tumorale şi globulinele antitimocite.

Înainte de efectuarea desensibilizării, se efectuează testarea cutanată pentru a fi siguri că ne găsim în faţa unei reacţii anafilactice. Testarea se face prin prick-test (diluţia 1/10), administrare intradermală (diluţie 1/100, volum administrat 0,02 ml) sau intravenos (diluţie 1/10, volum 0,5 ml). Dacă anamneza este pozitivă, diluţia de testare intradermală este de 1/1000, în loc de 1/100.

Desensibilizarea propriu-zisă se face atunci când nu există altă alternativă terapeutică şi în prezenţa testelor pozitive. Desensibilizarea este extrem de periculoasă şi potenţial fatală.

Schema desensibilizării presupune o doză iniţială de 0,1 ml din diluţia 1/1000 care este dublată la 15-20 de minute. În cazul în care apar reacţii anafilactice, acestea se tratează, iar dozele următoare sunt reduse la jumătate (din doza care a produs reacţia anafilactică). Când se ajunge la 1 ml, ceea ce rămâne de administrat trebuie administrat în perfuzie intravenoasă lentă, dacă este posibil.

Datorită posibilităţii de apariţie a bolii serului, pacientul este urmărit 10-14 zile după terminarea desensibilizării.

8.4.f Desensibilizarea la vaccinuri

O serie de vaccinuri cuprind în compoziţia lor cantităţi infime de ovalbumină care pot da reacţii anafilactice la pacienţii sensibilizaţi la proteinele din ou. Iniţial, se face prick-testul cu diluţie 1/10 din vaccin, iar dacă este normal sau neconcludent, se administrează intradermic o cantitate de 0,02 ml din diluţia 1/100. Dacă testul este negativ, se administrează subcutan 0,3 ml şi se observă 30 de minute. Există însă vaccinuri care nu se pot testa prin testare subcutană (produc necroză) sau efectuarea prick-testului nu se poate executa datorită iritaţiei locale produse.

O schemă generală de desensibilizare pentru vaccinurile care conţin ovalbumină este următoarea: se administrează la intervale de 15-20 de minute subcutan 0,05 ml din vaccin diluat 1/100, 0,05 ml diluţie 1/10, 0,05 ml din vaccin nediluat. Apoi, la intervale de 10-15 minute, cantităţi progresive de vaccin nediluat (0,10 ml, 0,15 ml, 0,20 ml) până la doza totală de vaccin. S-au înregistrat în

Scanned with OKEN Scanner

mai multe cazuri reacţii sistemice cu diverse intensităţi care vor fi tratate adecvat. Oricum, pacientul va fi ţinut sub observaţie mai multe ore după administrarea vaccinului. Administrarea fracţionată din cursul desensibilizării pare să nu influenţeze instalarea imunităţii specifice (antiinfecţioase) pentru care a fost administrat vaccinul (25).

* *
*

Protocoalele de desensibilizare prezentate au fost efectuate pe un număr apreciabil de pacienţi, rezultatele lor având un grad mare de reproductibilitate. În cazul altor medicamente, protocoalele de desensibilizare au fost efectuate pe un număr redus de cazuri cu un grad greu de apreciat de reproductibilitate. S-au prezentat în literatură protocoale de desensibilizare la diverse medicamente (uneori cu rezultate bune), alopurinol, de exemplu, dar rezultatele sunt greu sau foarte puţin reproductibile sau verificabile. Mai ales că, în unele cazuri, s-au făcut desensibilizări chiar atunci când existau medicamente de alternativă. Valoarea acestor protocoale de desensibilizare (uneori unicate pentru un anume medicament) este orientativă având un grad ridicat de relativitate mai ales atunci când se încearcă desensibilizarea la un anumit medicament printr-un protocol de desensibilizare nestandardizată. În general, protocoalele respectă mai mult sau mai puţin regulile generale ale desensibilizării, uneori explicându-se sau justificându-se abaterile de la protocoalele clasice de desensibilizare. În cele mai multe cazuri, atunci când se încearcă desensibilizarea la un medicament pentru care nu există un protocol standard bine cunoscut şi foarte utilizat, prudenţa trebuie să fie maximă. Se preferă în aceste cazuri aplicarea cu prudenţă a protocolului general de desensibilizare. Eventualele abateri sau amendamente trebuie să fie riguros argumentate. Este însă necesar ca desensibilizarea să se practice numai atunci când nu există altă alternativă terapeutică.

Testele cutanate efectuate la diverse medicamente în afară de cele prezentate au, de asemenea, o valoare relativă. În multe cazuri, nu pot constitui un argument pro sau contra aplicării desensibilizării.

Existenţa testelor pozitive poate însă influenţa alegerea dozei iniţiale din protocolul de desensibilizare, în sensul că, în aceste cazuri, se preferă o doză iniţială cât mai redusă. La fel şi în cazul în care testele cutanate la medicamentul respectiv sunt neconcludente.

O problemă care apare este alegerea între cele două tipuri de procedee: desensibilizarea şi administrarea progresivă a medicamentelor *(test dosing)*. În general, desensibilizarea se practică atunci când există date certe de reacţie alergică la medicamentul respectiv şi teste cutanate pozitive. Riscul ca la readministrarea medicamentului respectiv să se producă o reacţie alergică este foarte mare. Administrarea progresivă se practică la pacienţi care, în antecedente, au prezentat o posibilă reacţie alergică la medicamentul respectiv (anamneză incertă), teste cutanate negative sau incerte şi există un mic risc de apariţie a unei reacţii alergice la readministrarea medicamentului respectiv. Practic, reprezintă o măsură de siguranţă la readministrarea unui medicament cu grad redus de a produce o reacţie alergică. Alegerea între cele două metode depinde foarte mult şi de experienţa medicului care ia această decizie întrucât ambele metode prezintă grade variabile de risc atât când sunt privite în general, cât şi când sunt adaptate unui caz clinic concret. Administrarea progresivă trebuie deosebită şi eventual comparată cu rezultatele desensibilizării lente. În

Scanned with OKEN Scanner

cazul acestor desensibilizări administrarea dozelor se face la intervale de 24-48 de ore, procedeul total necesitând o durată de timp de câteva săptămâni.

Indiferent de tipul de desensibilizare, rapidă sau lentă, aceasta este reuşită atunci când este corect indicată, şi executată depinzând şi de doza de hazard sau imprevizibil care trebuie înţeles atât de către medic, cât şi de către pacient (22).

8.5 Premedicaţia

În afară de desensibilizare şi medicaţia alternativă, premedicaţia ar putea constitui cel puţin din punct de vedere teoretic o a treia alternativă de intervenţie terapeutică în cazul alergiei la medicamente. Premedicaţia presupune administrarea unor medicamente ca: glucocorticoizi, antihistaminice, medicamente adrenergice sau a unor medicamente diverse pentru a bloca reacţiile alergice sau efectele reacţiilor alergice induse de medicamente. Experienţa clinică a demonstrat că medicamentele folosite până în prezent în cele mai multe cazuri glucocorticoizi şi antihistaminice nu pot bloca apariţia unei reacţii alergice mediate IgE indusă de medicamente mai ales dacă această reacţie este foarte severă punând în pericol viaţa bolnavului (17, 26). Anafilaxia indusă prin alte mecanisme în afară de IgE sau prin anafilatoxine pare a fi mai sensibilă la glucocorticoizi.

Hipotensiunea indusă de histamină este mediată atât de receptorii H_1 cât şi de receptorii H_2. Cele mai multe studii nu fac diferenţa între o reacţie urticariană şi o reacţie anafilactică (hipotensiune, obstrucţie laringiană, obstrucţie bronşică) pentru a permite o analiză concretă a valorii medicamentelor blocante ale receptorilor H_2 ai histaminei. Nu există până în prezent un punct de vedere bine argumentat privind valoarea premedicaţiei cu agonişti beta-adrenergici în cazul anafilaxiei. Cu toate acestea, în cazul pacienţilor cu boli active pulmonare şi care au un risc crescut pentru a face reacţii anafilactice severe sau chiar fatale, se practică ca o precauţie suplimentară o premedicaţie cu teofilină, beta- agonişti sau medicamente antihistaminice diverse (26). Nu trebuie confundată terapia unei reacţii anafilactice în care se utilizează obligatoriu antihistaminice şi glucocorticoizi cu premedicaţia cu glucocorticoizi şi antihistaminice unde rezultatele sunt discutabile, medicamentele respective neputând bloca inducerea anafilaxiei.

Există însă şi situaţii în care premedicaţia efectuată cu antihistaminice, corticoizi, beta-adrenergice singure sau combinate are un efect favorabil. Este cazul reacţiilor anafilactoide induse de substanţele de contrast iodate la pacienţii cu reacţii anterioare la aceste substanţe în antecedente. La aceşti pacienţi, premedicaţia efectuată cu medicamentele menţionate reduce semnificativ incidenţa şi severitatea acestor reacţii.

Un protocol de premedicaţie cu rol de protecţie în caz de administrare de substanţe de contrast constă în administrarea de prednison în doze de 50 mg cu 18 ore, 12 ore şi cu o oră înainte de administrarea substanţei de contrast. Tot cu o oră înainte se administrează intramuscular 50 mg difenilhidramină şi, dacă este cazul (antecedente la substanţe de contrast), efedrină 25 mg subcutan. Această premedicaţie reduce sub 10% riscul de apariţie a reacţiilor alergice la substanţele de contrast sau la 1% când sunt folosite substanţe cu moleculă mică (15, 27).

Scanned with OKEN Scanner

În cazul în care se folosesc antihistaminice, acestea se administrează odată cu prednisonul, ținându-se cont și de gradul de metabolizare. După experiența noastră, acest protocol de premedicație (cu sau fără adrenalină în funcție de caz) poate fi folosit și în alte cazuri cum ar fi anestezia locală în stomatologie în cazul în care anamneza este incertă sau puțin documentată și testele cutanate la xilină (sau derivați de xilină) sau testele in vitro sunt negative.

Ca o observație generală, prednisonul administrat într-o singură doză cu 1-2 ore înainte de administrarea substanței de contrast nu are efect protectiv. De asemenea, se pare că glucocorticoizii administrați pe cale orală au efecte protectoare reduse. S-a constatat că 1 mg/kg/zi de metilprednisolon nu a putut împiedica apariția bolii serului la administrarea de globuline antitimocitare de cal administrată la pacienți cu anemie aplastică. Metilprednisolonul s-a administrat la începutul perfuziei de ser antitimocitar (15, 28).

Rezultate bune s-au înregistrat administrând o terapie preventivă (antihistaminice, glucocorticoizi) în cazul reacțiilor anafilactice după administrarea intravenoasă de relaxante musculare opiacee și protamină (17).

Premedicația cu glucocorticoizi sau antihistaminice (antagoniști H_1) nu este recomandată. Administrarea acestor medicamente înaintea începerii protocolului de desensibilizare nu protejează viața bolnavului în caz de accidente anafilactice grave, dar pot estompa sau diminua apariția unor simptome minore ca prurit, eritem, reacție urticariană care apar în cursul desensibilizării. Aceste simptome constituie un semnal pentru apariția unor reacții anafilactice majore, fiind un element de apreciere a modului în care se continuă desensibilizarea (se diminuă doza, sau se repetă ultima doză). Blocarea sau perturbarea apariției acestor reacții poate da o falsă apreciere a modului de desfășurare a desensibilizării sau un fals sentiment de securitate. Din aceste motive, este de preferat ca reacțiile care apar în cursul desensibilizării să fie tratate atunci când apar și nu blocate sau diminuate ca intensitate. De asemenea, oprirea administrării corticoizilor după desensibilizare ar putea duce la apariția simptomelor clinice în cursul terapiei postdesensibilizare.

O terapie preventivă cu rezultate bune s-au dovedit a realiza medicamentele cu acțiune antileucotrienică. Aceste medicamente blochează efectiv astmul indus de antiinflamatoare nesteroide. Totodată, aceste medicamente pot fi asociate cu antihistaminice în reacțiile pulmonare induse de diferite antigene (1).

Bibliografie

1. ADKINSON N.F., Drug allergy, In: Allergy, Principles and Practice, Eds. Middleton E., Ellis E., Atkinson A., Fifth Edition, 1998, 86, 1212-1224.
2. WEDNER H.J., Drug allergy prevention and treatment, Immunol. Allergy Clin. North Am., 1991, 3, 679-695.
3. NICKLAS E. et al, Definition of anaphylaxis and anaphilactoid events, J. Allergy Clin. Immunol., 1998, 101, 6(2), S481-482.
4. DOBRESCU D., Farmacoterapie practică, Edit. Medicală, București, 1989, 2(2), 20-30.
5. AUSTEN K.F., Diseases of immediate type hypersensitivity, In: Harrison's Principles of Internal Medicine, Eds. Fauci A.S., Braunwald C., Isselbacher K.J., Ed. McGraw-Hill, New York, St. Louis, 1998, 310, 1860-1866.
6. LEYNADIER F., Allergie médicamenteuse, Rev. Prat., 1996, 46, 955-960.
7. HERMAN D., Urgences allergiques, Rev. Prat., 1996, 46, 981-984.

Scanned with OKEN Scanner

8. NICKLAS E. et al, Evaluation and management of patients with a history of anaphylaxis, J. Allergy Clin. Immunol., 1998, 101, 6(2) S482-484.
9. HORAN R., PENNOYER D.S., SHEFER A.L., Management of anaphylaxis, Immunol. Allergy Clin. North Am., 1991, 11(1), 117-142.
10. McGRATH K.G., Anaphylaxis, In: Allergic diseases. Diagnosis and management, Eds. Patterson Roy, Grammer L.C., Greenberger P.A., Fifth Edition, Lippincott Raven, Philadelphia, 1997, 20, 439-458.
11. KROHN K., BENNET R., Drug induced autoimmune disorders, Immunol. Allergy Clin. North Am., 1998, 18(4), 897-911.
12. PATTERSON R., CHERIYAN S., Stevens-Johnson syndrome and erythema, In: Allergic Disease, 5-th Edition, Eds. R. Patterson and I.C. Grammer P.A., Greenberger, Ed. Lippincott Raven Pub., Philadelphia, 1997, 16, 311-317.
13. TOLSON C.L., Bustering disorders, Postgrad. Med., 1994, 96, 53-64.
14. VIARD I., WEHRTL P., BULLANI R. et al, Inhibitor of toxic epidermal necrolysis by blockage of CD95 with human intravenous immunoglobulin, Science, 1998, 282, 490-493.
15. GREENBERG P.A., Drug challenge and desensitization protocols, Immunol. Allergy Clin. North Am., 1998, 18 (4), 759-773.
16. SULLIVAN T.J., WEDNER H.J., SHATZ G. et al, Skin testing to detect penicillin allergy, J. Allergy Clin. Immunol., 1981, 68, 171-177.
17. DeSWARTE R.D., PATTERSON R., Drug allergy, In: Allergic Diseases, 5-th Edition, Eds. Patterson R., Grammer L.C., Greenberger P., Lippincott-Raven Publ., Philadelphia, 1997, 17, 362-402.
18. NECLERIO R.M., MIZRANI R.A., ADKINSON N.F. Jr., Immunologic observations during desensitization and maintenance of clinical tolerance to penicillin, J. Allergy Clin. Immunol., 1983, 71, 294-301.
19. GOREVIC P.D., Drug allergy, In: Allergy, Ed. Kaplan A.P, Second Edition, W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1997, 37, 620-640.
20. STARCK B.J., EARL G.N., GROSS G.N., Acute and chronic desensitization of penicillin allergic patients using oral penicillin, J. Allergy Clin. Immunol., 1987, 79, 323-332.
21. HOLGATE S.T., CHURCH M., AUSTEN F., Allergy, Gower Medical Pub., London, 1993, 28, 26.1-31.1.
22. PATTERSON R., DeSWARTE R., GREENBERGER P., GRAMMER L.C. et al, Drug allergy and protocols for management of drug allergies, Second Edition, Ocean Side Publications Inc. Providence, 1995, 2, 5-24.
23. WENDEL G.D. Jr., STARCK B.J., JAMSON R.B. et al, Penicillin allergy and desensitization in serious infections during pregnancy, New Engl. J. Med., 1985, 312, 1229-1232.
24. FINEGOLD I., Oral desensitization to trimetoprim-sulfametoxazol in patients with AIDS, J. Allergy Clin. Immunol., 1985, 75, 137-142.
25. TROTTER A.C., STONE R.D., LASZLO D.S., GEORGITIS J.W., Measles, Mumps, Rubells (MMR) vaccine administration in EGG sensitive children, systemic reaction during vaccine desensitization, Ann. Allergy, 1984, 72, 25-28.
26. SULLIVAN T.J., Drug allergy, In: Allergy Principles and Practice, Eds. Middleton E., Reed C.E., EUS E, Adkinson N.F., Fourth Edition, Ed. St. Louis C.B. Mosby Co., 1993, 69, 1726-1746.
27. GREENBERGER P.A., PATTERSON R., The prevention of immediate generalized reactions to radiocontrast media in high-risk patients, J. Allergy Clin. Immunol., 1991, 87, 867-874.
28. BIELORY L., GASCON P., LAWLEY T.J., Human serum sickness. A prospective analysis of 35 patients treated with equine antithymocyte globulin for bone marrow failure, Medicine, 1988, 67-40.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

Partea a IV-a

REACŢII ALERGICE LA DIFERITE GRUPE DE MEDICAMENTE

1. REACŢII ALERGICE LA BETA-LACTAMIDE

Antibioticele care fac parte din grupa beta-lactamidelor au ca element comun în structura chimică inelul beta-lactamic. Principalele antibiotice din acest grup sunt: penicilina, aminopenicilinele (amoxicilina), cefalosporinele, carbopenepil (imipenim), monobactani (aztreonam). Dintre acestea, penicilina realizează numeroase tipuri de reacţiii alergice fiind un adevărat model de studiu pentru alergia indusă de medicamente.

1.1 Reacţii alergice la penicilină

Două circumstanţe par să favorizeze apariţia relativ mare a alergiei la penicilină: prima se referă la administrarea încă frecventă a penicilinei în numeroase boli infecţioase şi a doua afinitatea cu care penicilina sau metaboliţii ei se cuplează cu proteinele realizând antigene complete capabile să declanşeze un răspuns imun.

Incidenţa reacţiilor alergice la penicilină

Administrată atât în condiţiile de spital cât şi în ambulator reacţiile alergice la penicilină au o incidenţă greu de stabilit. În general, incidenţa reacţiilor alergice la penicilină de toate tipurile este apreciată la 1%-10% din totalul de pacienţi trataţi cu penicilină (1), marea majoritate a reacţiilor alergice la penicilină fiind reacţii cutanate. Reacţiile anafilactice sunt apreciate ca o reacţie la 5000-10000 de tratamente. Reacţiile alergice la penicilină cu sfârşit letal au fost apreciate ca o reacţie la 50 000 -100 000 de tratamente (în 1968) (2). Situaţii mai recente au arătat o scădere a reacţiilor alergice cu sfârşit letal la penicilină, respectiv 16 cazuri pe an în S.U.A. în 1981, fără însă ca incidenţa generală să fie mult mai redusă. Această scădere a reacţiilor fatale este pusă în special pe seama progreselor în domeniul terapiei intensive, la care se adaugă şi utilizarea intensivă a cefalosporinelor (3).

Alte studii mai recente arată că reacţiile alergice la penicilină sunt în jur de 2% din totalul tratamentelor efectuate (3).

Reacţiile anafilactice sunt rare, 1,23 la 10 000 de injecţii, iar riscul de reacţii fatale este de 1 la 32 000 de injecţii. Aceste date au fost obţinute într-un studiu în care s-au urmărit 1740 de pacienţi la care s-a administrat intramuscular benzatin-penicilină. De menţionat că nici o reacţie anafilactică nu a apărut la cei 600 de pacienţi cu vârsta sub 12 ani (3, 4).

Dacă se urmărește prezența alergiei la penicilină în antecedentele bolnavilor spitalizați, cei mai mulți autori semnalează că există o mare diferență între numărul reacțiilor alergice la penicilină semnalate (sau diagnosticate) în antecedente și numărul reacțiilor confirmate prin metode clinice și de laborator. Numărul mai mic de reacții confirmate comparativ cu numărul reacțiilor semnalate în antecedente are în principal două cauze. Prima ar fi diagnosticul incorect al reacțiilor prezentate în antecedente. De cele mai multe ori, reacția apare la pacienții tratați în ambulator și diagnosticul se limitează numai la examenul clinic și stabilirea unei legături (din relatarea bolnavului) între administrarea penicilinei și apariția reacției alergice. A doua cauză o constituie diminuarea în timp a stării de hipersensibilitate la penicilină. Se apreciază că după o reacție acută anafilactică are loc o scădere cu 10% anual a testelor pozitive, la penicilină fiind mai puțin de 20% la 10 ani (5). Unii pacienți pot menține anticorpi IgE specifici la penicilină un timp nedefinit. Nu se poate spune pentru un pacient cum va evolua în timp pentru riscul de a prezenta o reacție alergică la penicilină. Este însă cert că sensibilizarea la penicilină se reduce cu timpul fără însă ca riscul pentru unii pacienți de a prezenta o reacție alergică să fie total absent. Toate aceste considerente sunt valabile în condițiile în care pacientul respectiv nu a mai avut contact atât terapeutic, cât și accidental cu penicilina. Din aceste motive, chiar dacă de la reacția alergică acută au trecut mai mulți ani pentru a readministra penicilina este necesară o reevaluare a bolnavului respectiv, clinic, anamnestic, și teste in vivo și in vitro.

Factori predispozanţi. Numeroși factori de risc care se întâlnesc în cadrul alergiei la medicamente se întâlnesc și la alergia la penicilină. Există însă și factori care, chiar dacă nu sunt specifici alergiei la penicilină, au o pondere mai mare în cazul reacțiilor alergice la penicilină. Un prim factor predispozant l-ar constitui calea de administrare. Astfel, administrarea parenterală induce mai frecvent o reacție alergică la penicilină decât administrarea orală. Mai mult, reacțiile mai grave se întâlnesc în cadrul administrării parenterale. În cazul reacțiilor anafilactice cu sfârșit fatal citate în literatură, în toate aceste cazuri, penicilina a fost administrată parenteral, ceea ce a dus la concluzia că administrarea orală ar fi mai sigură (6). Există însă și autori care consideră că administrarea orală poate duce la reacții anafilactice cu sfârșit fatal.

Un al doilea factor predispozant deosebit de important în cazul penicilinei îl reprezintă prezența în antecedente a unei reacții alergice la acest medicament. Se consideră că pacienții care prezintă o reacție alergică la penicilină în istoric prezintă de 4-6 ori mai multe reacții alergice la acest medicament decât pacienții care nu au astfel de antecedente. Această observație rămâne valabilă chiar în condițiile în care s-a stabilit că 80% din pacienții care relatează o reacție alergică la penicilină această reacție nu se confirmă prin detectarea anticorpilor specifici anti-IgEdetectați prin teste cutanate (7). Existența unei reacții alergice în antecedente sau numai suspiciunea necesită testarea cutanată atunci când se readministrează penicilina. Rudolph și Price (8) găsesc un procent de 10,6% de reacții alergice la pacienții cu istoric pozitiv pentru reacții la penicilină, comparativ cu un procent de 0,62% reacții alergice care au tolerat administrarea de penicilină fără nici o reacție. De asemenea, aceeași autori nu au găsit nici o diferență în apariția reacțiilor alergice la penicilină între pacienții care nu au primit niciodată penicilină și cei care au primit penicilină anterior și au suportat-o fără nici o reacție alergică.

Scanned with OKEN Scanner

Atopia. Un alt factor favorizant ar putea să-l constituie atopia. S-a încercat să se stabilească permanent relaţia dintre atopie şi alergia la medicamente, respectiv alergia la penicilină. În prezent, se consideră că atopia manifestată (astm, rinită alergică, dermatită atopică) nu predispune pacienţii la dezvoltarea reacţiei alergice la penicilină. Dar pacienţii atopici, odată sensibilizaţi la penicilină vor dezvolta mai frecvent reacţii alergice la penicilină, severe sau fatale, faţă de pacienţii neatopici (3, 9).

Factorii genetici. Factorii genetici au fost luaţi în considerare ca factori predispozanţi. Astfel, se consideră că pacienţii care au prezentat o reacţie alergică la un medicament oarecare au un risc de trei ori mai mare de a prezenta o reacţie la penicilină decât pacienţii fără astfel de antecedente (10). Nu s-au semnalat nici creşterea riscului de reacţie alergică la pacienţii alergici la griseofulvină (derivat dintr-o specie de mucegai de tip Penicillium). De asemenea, în cazul penicilinei nu au existat diferenţe între sexe la apariţia reacţiilor alergice.

Manifestări clinice. Reacţiile alergice induse de penicilină se manifestă extrem de variat putând apărea imediat după administrarea penicilinei sau după un interval de timp variabil. În funcţie de acest interval de timp, reacţiile induse de penicilină au fost clasificate în trei categorii. Prima categorie denumite reacţii imediate apar în prima oră de la administrarea penicilinei sau a unui medicament beta-lactamic. Sunt mediate IgE, pot fi extrem de severe putînd pune în pericol viaţa pacientului. Cele mai multe reacţii anafilactice pot fi încadrate în această categorie.

A doua categorie o reprezintă reacţiile accelerate care se dezvoltă într-o perioadă de 1-72 de ore de la administrarea medicamentului. În marea majoritate a cazurilor sunt reacţii mediate IgE de obicei urticarie şi angioedem, mai rar reacţii anafilactice severe. Alte puncte de vedere consideră reacţiile accelerate apărând fie în intervalul 1-24 de ore, fie în intervalul 1-48 de ore (1). În general, se consideră că reacţiile anafilactice severe, care pun în pericol viaţa pacientului apar în prima oră sau în primele ore de la administrarea medicamentului. Există însă cazuri de apariţie a edemului glotic după administrarea de penicilină sau alt antibiotic beta-lactamis, la peste 6 ore de la administrare. Într-un studiu efectuat pe 151 de pacienţi alergici la penicilină simptomele de tip anafilactic care au putut pune în pericol viaţa pacientului au apărut în prima oră la 17 pacienţi (2, 3, 11). A treia categorie de reacţii ce apar după administrarea de penicilină o constituie reacţiile întârziate. Aceste reacţii apar după trei zile şi sunt în general IgE independente. Ca formă clinică, cele mai frecvente sunt eritemele morbiliforme relativ benigne, dar tot în această categorie intră dermita exfoliativă, sindromul Stevens-Johnson, boala serului, febra medicamentoasă, citopeniile imune, infiltratele pulmonare şi eozinofilia (3).

Manifestările clinice propriu-zise ale reacţiilor alergice la penicilină sau alte beta-lactamide nu prezintă diferenţe faţă de alte manifestări clinice induse de alte medicamente sau alte alergene. În cazul anafilaxiei, apariţia simptomelor clinice are loc în cele mai multe cazuri în prima oră de la administrare. Amploarea reacţiei depinde de cantitatea de anticorpi specifici IgE care se găsesc în organism în momentul administrării şi de cantitatea de antibiotic administrată. Terapia reacţiei anafilactice trebuie instituită imediat, medicamentele de elecţie fiind adrenalina, bronhodilatatoarele şi oxigenul. Antihistaminicele prin blocarea receptorilor specifici acţionează în special ca blocante ale unor fenomene clinice

Scanned with OKEN Scanner

care pot urma şi mai puţin au acţiune imediată asupra simptomatologiei clinice în desfăşurare. La fel, corticoizii care au un rol important în blocarea fazelor întârziate ale reacţiilor decât asupra simptomelor în desfăşurare.

Urticaria şi angioedemul pot apărea oricând după administrarea de penicilină. Cel mai frecvent apar în primele ore de la administrare. S-au semnalat cazuri când reacţia urticariană a apărut după încetarea administrării antibioticului. Urticaria şi angioedemul pot apărea la doze mici de penicilină şi chiar la doze subterapeutice. Este cazul alimentelor de origine animală (lapte) care pot conţine mici cantităţi de penicilină.

Eritemele non-urticariene. Acest tip de erupţie apare la un interval de timp de 7 zile de la începutul administrării medicamentului fiind încadrată în categoria reacţiilor întârziate. Mai rar pot să apară la un interval de 1-2 zile de la începerea tratamentului. Clinic, se prezintă ca erupţii maculo-papulare benigne, deşi se pot extinde pe suprafeţe mari. În mai multe cazuri, eritemul se extinde câteva zile, evoluează mai multe zile sau chiar săptămâni în platou şi apoi se poate remite chiar spontan.

Mecanismul imun al acestor reacţii se presupune că ar fi de tip celular sau prin complexe imune cu IgM. Foarte rar, evoluţia reacţiilor de acest tip se poate complica cu apariţia unei dermite exfoliative. Tot în această categorie de reacţii non-urticariene se încadrează erupţiile fixe medicamentoase în care eritemul, în special după administrarea de penicilină, apare în acelaşi loc ori de câte ori este administrată penicilina. Ca tratament, se folosesc antihistaminicele în special pentru efectul antipruriginos, acţiunea acestor medicamente asupra eritemului fiind destul de limitată.

Boala serului. Apare indusă de mai multe tipuri de medicamente printre care şi penicilina. Mecanismul de producere are la bază formarea de complexe imune (IgG şi IgM) cu medicamentul respectiv. Boala serului şi, în general, reacţiile care au la bază acest mecanism se încadrează în categoria de reacţii lente induse de penicilină. De exemplu, boala serului apare la un interval de 7-10 zile în cazul în care medicamentul este administrat pentru prima oară. Cefaclorul ar fi medicamentul care ar induce cel mai frecvent boala serului. Cele mai frecvente simptome în cadrul bolii serului ar fi: erupţiile cutanate, arteritele şi artralgiile. În unele cazuri, s-au semnalat manifestări clinice de tip eritem polimorf (11). De menţionat că penicilina poate induce boala serului ca atare, cu simptomatologie clinică bine conturată, cât şi manifestări clinice episodice care se întâlnesc în boala serului şi care au la bază formarea de complexe imune. În ambele cazuri, simptomele se remit în general în câteva zile sau săptămâni de la încetarea tratamentului. Cazurile cu evoluţie severă se tratează cu cortizon şi antihistaminice.

Nefrita interstiţială. Ca reacţie alergică, nefrita interstiţială apare după administrarea de meticilină şi ampicilină, dar extrem de rar s-a semnalat şi după administrarea de penicilină. Dacă se opreşte administrarea antibioticului, funcţia renală revine imediat la normal cu remiterea proteinuriei şi hematuriei. Efectul corticoterapiei este controversat (12).

Eozinofilia. O serie de antibiotice din grupa beta-lactamidelor pot induce eozinofilie. Dintre acestea cefalosporinele, iar într-o proporţie mult mai mică imipenema şi aztreonamul. Eozinofilia - când apare singură - nu necesită de obicei oprirea administrării antibioticului respectiv, deşi în esenţă sugerează o hiperreactivitate faţă de medicamentul respectiv. Este însă necesară urmărirea pacientului în cursul administrării pentru a depista şi apariţia altor semne (6).

Scanned with OKEN Scanner

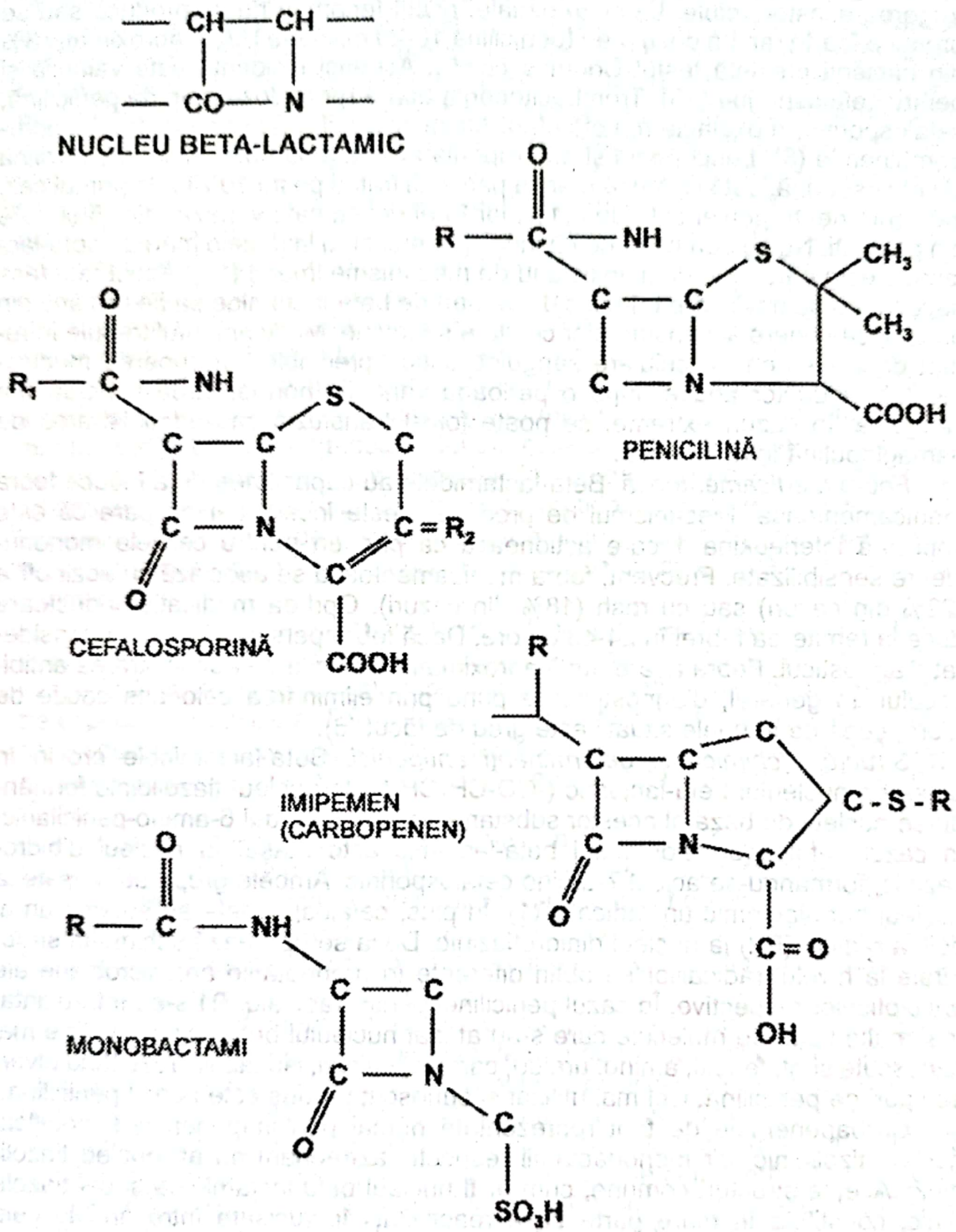


Fig. 11 - Antibiotice Betalactamice. Structura generală.

Citopeniile imune. Penicilina şi alte beta-lactamide sunt potenţiali inductori ai citopeniilor prin mecanism imun. Aceste medicamente au capacitatea de a se prinde de membranele hematiilor, leucocitelor şi trombocitelor. În marea majoritate a cazurilor, acest fenomen nu are o expresie clinică. Dar, în doze mari, se poate produce declanşarea unor mecanisme de tip II care au ca efect dis-

Scanned with OKEN Scanner

trugerea acestor celule. La doze uzuale, acest fenomen nu se produce sau se produce foarte rar. La doze mari (penicilină 10-20 milioane UI/zi), aproximativ 3% din pacienți prezintă testul Coombs pozitiv. Aceeași incidență este valabilă și pentru cefalosporine (13). Trombocitopenia apare rar la doze mari de penicilină, cefalosporine, moxalactam, cefotetan. Moxalactamul poate produce și hipoprotrombinemie (6). Leucopenia și neutropenia apar atât la doze mici de penicilină și cefalosporină, cât și la doze mari la pacienții tratați peste 10 zile. În primul caz, incidența neutropeniei este de 0,1%, iar în al doilea caz, variază între 5 și 15% din pacienți. Nu se poate spune că incidența crescută la dozele mari de beta-lactamide este dată de efectul toxic sau de mecanisme imune (14). Acest fapt face necesar ca bolnavii care primesc doze mari de beta-lactamide să fie urmăriți din punctul de vedere al constantelor celulare sanguine. Medicamentul trebuie întrerupt dacă elementele celulare sanguine scad apreciabil. Întreruperea medicamentului inductor aduce după o perioadă variabilă normalizarea constantelor sanguine. În cazuri extreme, se poate folosi transfuzia sau administrarea de gamaglobulină intravenoasă.

Febra medicamentoasă. Beta-lactamidele au capacitatea de a induce febra medicamentoasă. Mecanismul de producere este incert, dar se pare că este implicată interleukina 1 care acționează ca pirogen pentru celulele mononucleare sensibilizate. Frecvent, febra medicamentoasă se asociază cu eozinofilia (22% din cazuri) sau cu rash (18% din cazuri). Oprirea medicației inductoare duce la remiterea febrei în 24-48 de ore. Dacă febra persistă, trebuie reconsiderat diagnosticul. Febra apare după aproximativ 7-10 zile de administrarea antibioticului. În general, diagnosticul se pune prin eliminarea celorlalte cauze de febră, ceea ce în unele situații este greu de făcut (6).

Structura chimică şi determinanţi antigenici. Beta-lactamidele provin în atașarea nucleului beta-lactamic (-CO-CH-CH-N) la nucleul tiazolidinic formându-se nucleul de bază al acestor substanțe respectiv acidul 6-amino-penicilanic. În cazul cefalosporinelor inelul beta-lactamic este atașat la nucleul dihidrotiazinic, formându-se acidul 7-amino cefalosporinic. Ambele grupe au atașate la nucleul beta-lactamic un radical (R1). În plus, cefalosporinele au atașate un al doilea radical (R2) la nucleul dihidrotiazinic. Dacă se operează schimbări structurale la nivelul radicalilor se obțin diferențe în proprietățile antimicrobiene ale antibioticelor respective. În cazul penicilinei pentru radicalul R1 s-au întrebuințat mai multe tipuri de molecule care s-au atașat nucleului beta-lactamic. Cele mai cunoscute sunt: fenoxi, amino, ureido, carboxi, sulfoxi, isoxazolil, rezultând diverse tipuri de penicilină. Cel mai utilizat și cunoscut produs este benzil penicilina.

Carbapenemele de fapt reprezentate numai prin imipenem au modificat nucleul tizolidinic, iar monobactamii respectiv aztreonam nu au nucleu tiazolidinic. Aceste structuri comune, cum ar fi nucleul beta-lactamic ca și cel tiazolidinic, constituie în mare parte baza reactivității încrucișate între antibioticele beta-lactamice, de exemplu aztreonamul care nu are nucleu tiazolidinic, dar are reactivitate încrucișată minimă cu celelalte beta-lactamide (6) (Fig. 11).

Metabolismul beta-lactamidelor. O țintă predilectă pentru enzimele de degradare a penicilinei o reprezintă nucleul beta-lactamic. Ruperea nucleului în ser sau la nivelul proteinelor de suprafață celulare (ca și la nivelul citocromului P 450) prin legarea la nivelul "CO" de nucleul beta-lactamic al radicalilor conținând lizină duce la formarea principalului metabolit al penicilinei acid peniciloilic (sau în cazul penicilinei G benzil penicilina) cea mai studiată formă a penicilinei acidul

Scanned with OKEN Scanner

benzil peniciloilic. Aproximativ 95% din metabolismul penicilinei se desfăşoară pe această cale (15). Benzil peniciloil reprezintă un produs de degradare al penicilinei, dar din punct de vedere antigenic reprezintă determinantul major al penicilinei. Acest determinant major se cuplează rapid cu proteinele endogene putând duce la declanşarea unui răspuns alergic la pacienţii sensibilizaţi. Ceilalţi metaboliţi care rezultă şi care constituie aproximativ 5% din totalul metaboliţilor cum ar fi: benzil-peniciloatul, peniciloxil-amina, ca şi penicilina G nativă rămasă constituie din punct de vedere antigenic determinantul minor al penicilinei. şi acest determinant minor poate genera un răspuns alergic (1). O altă cale de metabolizare a penicilinei o reprezintă izomerizarea cu formarea acidului penicilinic şi formarea ulterioară a determinantului major sau a determinanţilor minori prin ruperea inelului beta-lactamic. Producerea determinantului major şi a celor minori pare să aibă loc şi la ceilalţi membri din familia beta-lactamidelor. Modul de producere însă nu este bine stabilit mai ales în cazul cefalosporinelor. În cazul aztreonamului, determinantul major şi cei minori au fost produşi numai experimental. Indiferent de beta-lactamidul din care provin determinanţii majori şi minori se cuplează cu proteinele (caracter de haptenă) formând complexe cu proprietăţi antigenice deosebite. Cuplarea cu proteinele se face în diverse moduri. De exemplu, în cazul penicilinei capătul amidic rezultat prin ruperea nucleului beta-lactamic se poate cupla cu aminoacidul lizină care intră în structura proteinelor.

S-a observat că la majoritatea pacienţilor care prezentau reacţii anafilactice la penicilină predominau anticorpi IgE specifici dirijaţi împotriva determinanţilor minori faţă de anticorpii dirijaţi împotriva determinanţilor majori (6, 16). Una dintre explicaţiile posibile ar fi faptul că determinantul major induce apariţia de anticorpi specifici IgE, dar şi IgG care se cuplează cu antibioticul respectiv prevenind cuplarea acestora cu moleculele IgE de pe suprafaţa mastocitelor şi bazofilelor (6, 16).

Se pune întrebarea care porţiune din structura beta-lactamidelor este recunoscută de către anticorpii IgE specifici şi se cuplează cu aceştia.

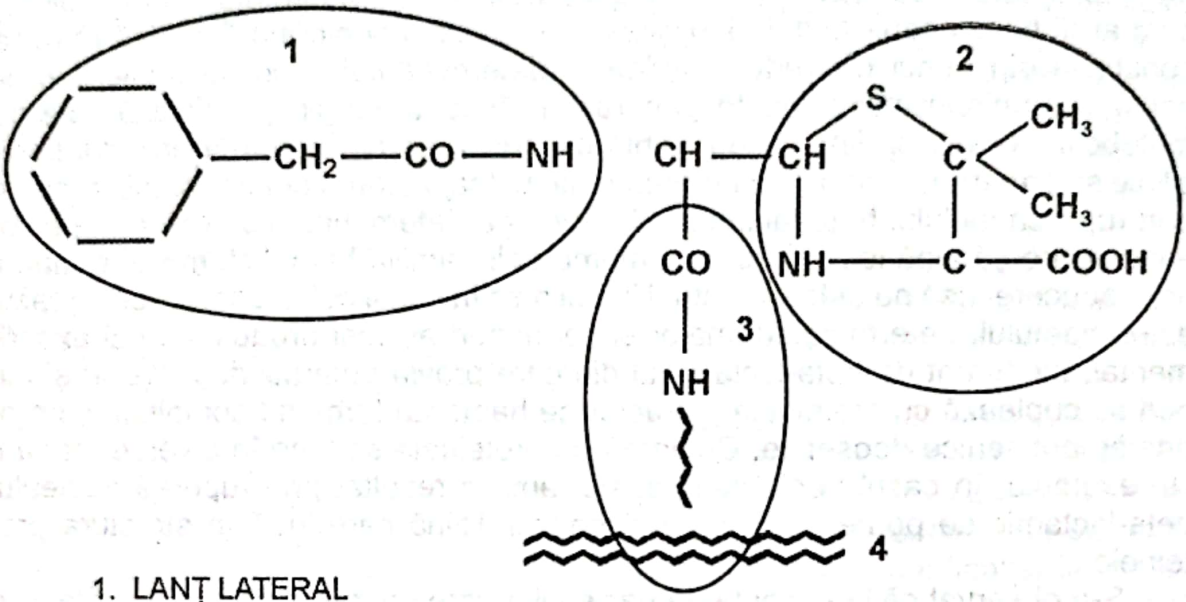
Studiile iniţiale efectuate cu penicilina au conturat opinia că gruparea determinantă ar fi întreaga grupare haptenică ataşată de proteina purtătoare şi modificările chimice ce apar la nivelul nucleului beta-lactamic sunt rezultatul cuplării covalente cu proteina purtătoare (17).

Ulterior s-a demonstrat că în cazul penicilinei anticorpii IgE specifici recunosc structuri de pe lanţurile laterale sau de pe nucleul tiazolidinic. În cazul cefalosporinelor s-au identificat anticorpi IgE specifici care recunosc structuri de pe lanţurile laterale R1 şi R2 ca şi de pe nucleul tiazolidinic (18) (Fig. 12).

O a doua problemă care se pune este modul de activare a limfocitelor T în cazul alergiei la penicilină şi alte beta-lactamide. Se consideră că activarea limfocitelor T este consecinţa interacţiunii dintre TCR (receptorul celulelor T) şi complexul peptide-penicilină (sau derivaţii săi metabolici) care se găsesc în "fantele" produse de moleculele MHC la suprafaţa celulelor prezentatoare de antigen (19). Ar avea loc o rotaţie spaţială a nucleului tiazolidinic şi a lanţurilor laterale (în acest caz la nivelul grupului fenil). Rotaţia ar favoriza apariţia unui grup hidrofobic care s-ar ataşa situsului TCR (20). Activarea limfocitelor CD4+ de către haptene are un rol esenţial în declanşarea răspunsului imun. Limfocitele CD4+ sunt împărţite în două categorii principale: limfocitele Th1 (care produc citokine ca IL-2, interferon gamma) şi induc răspunsul imun mediat celular şi Th2 care sunt

Scanned with OKEN Scanner

asociate răspunsului imun umoral. În cazul penicilinei, dar și al altor medicamente limfocitele Th2 sunt implicate în hipersensibilitatea de tip imediat în timp ce limfocitele Th1 în hipersensibilitatea de tip întârziat. Administrarea de penicilină G a putut comuta în condiții de cultură trecerea limfocitelor T din stadiul Th0 în Th2 proces care a depins de doza administrată (20, 21).



1. LANȚ LATERAL
2. TIAZOLIDINĂ
3. DETERMINANT ANTIGENIC NOU

Fig. 12 - Determinanți posibili ai Peniciloilului (Patriarca G., 1999).

Diagnostic. Diagnosticul alergiei la penicilină se bazează pe principiile generale ale diagnosticului alergiei la medicamente. Anamneza, examenul clinic, și testele in vivo și in vitro reprezintă și în cazul alergiei la penicilină principalele elemente de diagnostic. și în cazul alergiei la penicilină diagnosticul trebuie să stabilească cu certitudine că reacția clinică a fost cauzată de penicilină și în ce condiții penicilina ar putea fi readministrată. O particularitate pentru penicilină o reprezintă testele cutanate atât din punctul de vedere al efectuării, cât și al interpretării. De altfel, efectuarea testelor cutanate ca și interpretarea lor este între anumite limite specifică fiecărui medicament.

Testele cutanate la penicilină. Pentru testarea hipersensibilității la penicilină se folosește în primul rând determinantul major, respectiv haptena peniciloil. Acest derivat este conjugat cu polilizina rezultând alfa-benzil-d-peniciloil polilizină (PPL) ca preparat comercial ($6X10^5$ mol/l) care se găsesc în truse de testare de tip PRE-PEN. Determinanții minori folosiți în testare sunt: alfa-benzil-d-(penicilloat); alfa-benzil-d(peniciloil amină); benzil-peniciloil-n-propilamină; alfa benzil-d)- peniloat. La acestea, se adaugă penicilina G (benzil-d-penicilină). Datorită faptului că peniloatul și peniciloatul sunt foarte instabili în soluție, până în prezent nu există preparate comerciale pentru testarea la determinanții minori. Există însă mixturi pentru testarea determinanților minori însă nu sunt standardizate.

Concret, în cazul penicilinei, utilizându-se anticorpii monoclonali s-au identificat două structuri antigenice pe derivatul peniciloil. O structură situată pe lanțul lateral și o structură fiind cele două inele alăturate beta-lactamic și tiazolidinic

(22). La acestea, se adaugă o nouă structură antigenică numită determinant antigenic nou localizat la nivelul legăturii dintre proteină şi puntea între nucleul biciclin (beta-lactam-tiazolidinic) şi lanţul lateral (R1) (22, 23). S-au mai evidenţiat şi alţi anticorpi IgE dirijaţi împotriva unor structuri din componentele moleculelor derivaţilor metabolici ai penicilinei, dar atât existenţa, cât şi semnificaţia acestor anticorpi rămâne incertă. Până în prezent, conformaţia antigenică a moleculei de penicilină ca şi a celorlalte beta-lactamide nu este în întregime cunoscută.

Privit prin prisma acestor trei determinanţi antigenici ai penicilinei denumirile de determinant major sau minor îşi pierd semnificaţia, deşi sunt extrem de utilizate în clinică şi în cazul testărilor cutanate.

Acum, se cunoaşte faptul că o anume parte din determinantul major este antigenică şi acţionează ca un antigen distinct. Se conturează ideea că derivaţii de tip peniciloil, de exemplu, trebuie priviţi ca derivaţi metabolici (punct de vedere biochimic), iar aceştia au în structura lor particule cu proprietăţi antigenice (punct de vedere imunologic). În prezent, această distincţie nu este făcută în clinică unde cele două noţiuni biochimică şi imunologică se suprapun.

În afară de cuplarea cu poli-L-lizină, haptena benzil-peniciloil (BPO) se poate cupla şi cu albumina serică umană. Testarea cutanată (la penicilină sau mai frecvent la benzil penicilină) se face la preparatele care conţin poli-L-lizină (PPL). Determinarea anticorpilor IgE specifici a evidenţiat că există diferenţe între cele două conjugate şi că nu pot fi substituite unul altuia, fiind preferat conjugatul BPO-PPL. Albuminele serice umane se pot conjuga cu haptene ca: benzil-peniciloil, ampiciloil, amoxiciloil şi utilizate în tehnica RAST.

Sunt câteva date importante care trebuie cunoscute legate de testele cutanate la penicilină, după Nickias şi colab.,1998 (7):

-indicaţia majoră a testelor cutanate o reprezintă prezenţa în antecedentele bolnavului a unei reacţii certe sau mai puţin certe, sau neconcludente la penicilină sau la alt antibiotic cu care penicilina ar putea da o reacţie încrucişată;

-după o reacţie anafilactică, trebuie să existe un interval de cel puţin două săptămâni până la efectuarea testelor cutanate;

-dacă testele la penicilină cu determinantul major şi minor sunt negative între 97 şi 99% din pacienţi vor tolera penicilina fără risc de reacţii imediate;

-dacă pacientul are o reacţie alergică în antecedente la penicilină şi testele sunt negative la peniciloil, polilizină şi penicilina G, există o mică şansă să existe anticorpi de tip IgE la alt determinant minor afară de penicilina G;

-testarea cutanată la penicilină nu este recomandată la pacienţii cu sindrom Stevens-Johnson, sau necroliză toxică epidermală;

-dacă pacientul are în familie cazuri de alergie la penicilină, dar nu are personal istoric de alergie la penicilină nu este necesară testarea, neexistând riscul de alergie la penicilină;

-dacă pacientul prezintă în istoric o reacţie la penicilină şi testele cutanate sunt pozitive, atît la determinantul major, cât şi la cel minor, pacientul va primi o medicaţie de alternativă. Dacă administrarea penicilinei este absolut necesară se face desensibilizare.

S-ar mai adăuga faptul că în incidenţa testelor cutanate pozitive la pacienţii care tolerează penicilina este de 4-7% (1, 24).

Are o mare importanţă şi interpretarea unor rezultate negative ale testelor cutanate la penicilină. Astfel, un test negativ presupune: 1. nu există anticorpi IgE dirijaţi împotriva determinanţilor penicilinei cu care s-a făcut testarea, putând

Scanned with OKEN Scanner

exista însă anticorpi împotriva unor determinanți mai puțin cunoscuți; 2. pragul de declanșare a degranulării mastocitelor este foarte ridicat. În acest ultim caz, administrarea progresivă *(test dosing)* este foarte necesară (1). S-a observat practic în clinică faptul că, în multe cazuri, pentru a evita o reacție foarte puternică sau fatală în cursul testării cutanate la pacienții care au avut o reacție extrem de puternică la penicilină, nu se mai indică efectuarea testelor cutanate. Practic, se indică medicația alternativă fără testarea cutanată. Practica efectuării testelor cutanate a arătat că reacțiile clinice care apar în cursul testării la pacienții cu istoric pozitiv sunt reacții blânde și moderate sau mai rar reacții puternice (dacă testarea este efectuată corect) (1, 3). Se pune întrebarea care este valoarea unui test la penicilină pozitiv în absența (certă) a unei reacții alergice la penicilină în antecedente. O serie de studii efectuate între 1960-1975 în general cu determinantul major, au arătat că există o proporție variabilă de pacienți cu teste pozitive și istoric negativ. Se consideră că acești pacienți cu teste pozitive dar fără reacție alergică la penicilină în antecedente ar avea un risc scăzut de reacție la administrarea penicilinei. Este însă foarte greu de probat că nu a existat o reacție alergică în antecedente. Oricum, ideea că acești pacienți ar avea un risc scăzut trebuie privită cu multă circumspecție. Oricum, valoarea predictivă a testelor cutanate rezultă din combinarea datelor obținute la testarea propriu-zisă cu cele din istoricul bolnavului. În acest context, testele cutanate - corect efectuate ca screening pentru depistarea potențialelor alergii la penicilină înainte de a li se administra penicilina - rămân perfect valabile chiar dacă unii indivizi cu teste pozitive ar putea suporta tratamentul cu penicilină (1) (Tabelul 39).

Ca o precauție suplimentară, la pacienții cu reacție anafilactică în antecedente se folosește numai prick-testul cu soluția de testare diluată 1/100 pentru prima administrare. În afară de reacția directă care ar putea să apară la testarea la penicilină, există posibilitatea, cel puțin teoretică, ca testarea să sensibilizeze sau să resensibilizeze un pacient la penicilină. La copii, riscul de a resensibiliza un pacient cu istoric pozitiv la penicilină este apreciat la 1% (6, 25).

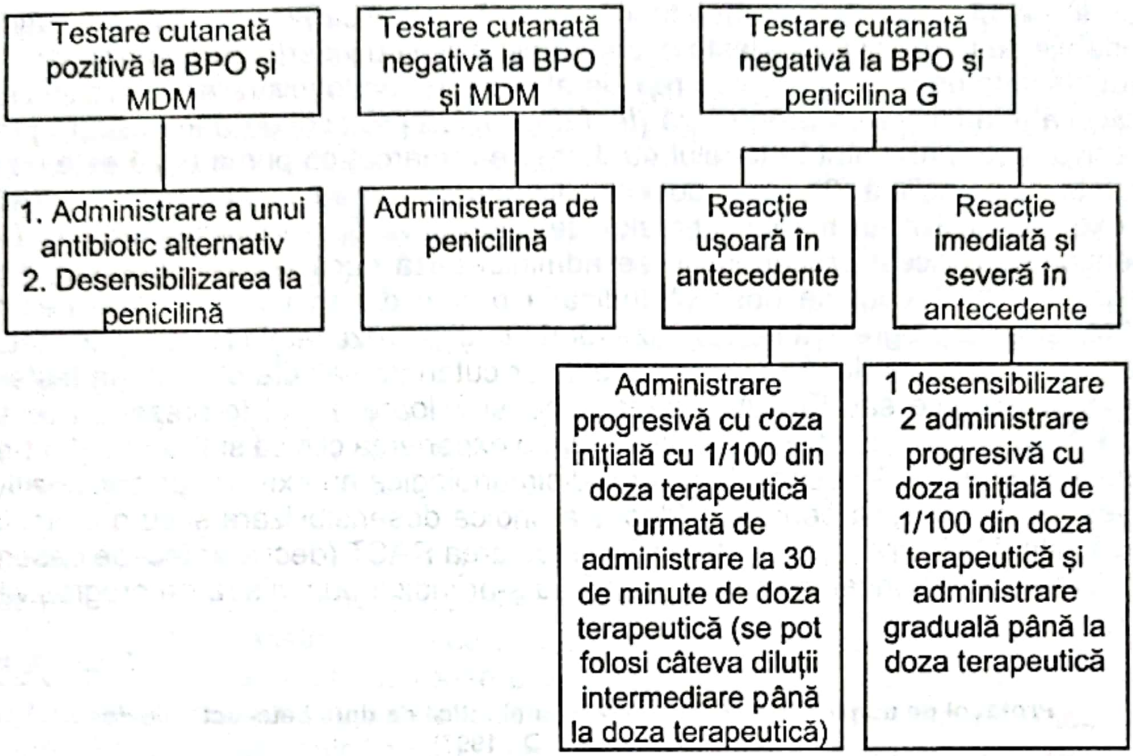
Testele in vitro. În această categorie de teste intră testele radioimunologice (RAST) la care s-ar putea adăuga și testul de transformare limfocitară. Testele radioimunologice determină prezența anticorpilor IgE specifici în sângele bolnavilor, în timp ce testele cutanate determină prezența anticorpilor IgE specifici capabili să producă o reacție cutanată la administrarea unei cantități relativ fixe de antigen.

Testele de tip RAST se exprimă în unități fotometrice ca procent din IgE standard de 0,35 KU/L (%REF) existând șase clase sau nivele. Diagnosticul clinic definitiv nu se bazează numai pe aceste teste, ci pe întreg contextul clinic anamnestic și de laborator pe care îl prezintă bolnavul. Testele radioimunologice se corelează relativ bine cu testele cutanate dar sunt mai puțin sensibile. În general aceste teste sunt indicate când testele cutanate nu se pot efectua. Valoarea predictivă a acestor teste este inferioară valorii testelor cutanate. De menționat că testul RAST determină anticorpii IgE specifici dirijați numai împotriva determinantului major al penicilinei ceea ce îi limitează mult valoarea. De exemplu RAST la penicilină a fost pozitiv între 60% și 95% din pacienții pozitivi la testări cutanate efectuate cu benzil-penicilină (26). Indiferent de metodă, RAST sau teste cutanate, cu cât intervalul de timp între reacția alergică și momentul determinării este mai lung cu atât posibilitatea de a detecta anticorpi IgE specifici scade mai mult.

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL 39

Conducerea terapiei pacienţilor cu alergie la penicilină în antecedente, pe baza testelor cutanate (Mendelson L.M., 1998)



Testul de transformare blastică (TTL) are o valoare orientativă în alergia la penicilină datorită în special slabei reproductibilităţi. Se foloseşte ca test in vitro atunci când nu se poate efectua testul RAST sau înaintea testelor de administrare progresivă *(test dosing)*.

Testarea prin intermediul patch-testului are o valoare relativă în cazul penicilinei. Astfel într-un studiu în care s-au investigat 161 de pacienţi cu istoric pozitiv la penicilină, patch-testul a fost pozitiv în 37 de cazuri testele cutanate în 42 de cazuri iar simultan pozitive patch-test şi teste cutanate numai în 5 cazuri (27, 42).

Tratament. Tratamentul reacţiilor alergice la penicilină presupune în principal două aspecte. Tratamentul propriu-zis al reacţiilor alergice care nu se deosebeşte cu nimic de tratamentul general şi, al doilea aspect, protocoalele terapeutice în vederea readministrării penicilinei la pacienţii sensibilizaţi sau cu risc crescut de reacţie alergică la penicilină. Acest al doilea aspect este strict individualizat depinzând de structura şi calităţile antigenice ale penicilinei.

Necesitatea administrării penicilinei la pacienţii alergici la penicilină este foarte limitată, apărând numai în câteva afecţiuni, dintre care cele mai importante sunt: endocardita bacteriană şi infecţia sifilitică la gravide. Din aceste motive, procedeul prin care se permite readministrarea penicilinei denumit desensibilizare este un procedeu de excepţie. Reuşita lui depinde de o doză de hazard şi există riscul ca în cursul efectuării să apară o reacţie alergică severă. Tehnica de desensibilizare propriu-zisă la penicilină a fost prezentată în capitolul de terapeutică generală. Acest procedeu se aplică dacă este absolut necesar atât la pacienţii cu istoric pozitiv şi teste negative cât şi la pacienţii cu istoric pozitiv şi teste pozitive. Doza de începere, ca şi protocolul general, sunt diferite în funcţie

Scanned with OKEN Scanner

de rezultatul testelor cutanate dar și în funcție de tipul de reacție (severitatea) pe care o prezintă pacientul. Întotdeauna se apreciază raportul risc/beneficiu înainte de a efectua desensibilizarea. Nu trebuie neglijat faptul că desensibilizarea se efectuează numai în unități dotate cu servicii de terapie intensivă.

În cazul unor pacienți cu istoric de reacție alergică la penicilină (cu grade variabile de certitudine) cu teste cutanate pozitive sau incerte deci cu un grad de probabilitate de a se produce o reacție alergică la readministrarea penicilinei se practică administrarea progresivă *(test dosig)*. Un protocol de administrare progresivă este prezentat în tabelul 40. Este de remarcat că prima doză este de o unitate de penicilină (3). Ca și desensibilizarea, utilizarea acestui procedeu este o excepție utilizarea medicamentelor de alternativă fiind mult mai uzuală. De menționat că acest procedeu nu se administrează dacă testele cutanate sunt negative. După cum se observă indicația pentru desensibilizare ca și pentru administrarea progresivă se bazează foarte mult pe rezultatele testelor cutanate. Se pune problema dacă în absența testelor cutanate valorile obținute la testele radioimunologice sau ELISA ar avea aceeași valoare. Până în prezent, aceste teste s-au utilizat limitat și nu s-a acumulat o experiență clinică suficientă, dar trebuie ținut seama că în cazul testelor radioimunologice au existat pacienți pozitivi la testele cutanate la penicilină (deci s-ar indica desensibilizare și cu o anumită doză inițială) și care nu au fost pozitivi la testarea RAST (deci s-ar începe desensibilizarea cu o concentrație mai mare sau s-ar indica administrarea progresivă) (41).

TABELUL 40

Protocol de administrare progresivă la antibiotice de tipul beta-lactamidelor (DeSwarte R.D., 1997)

Doza (mg)	Doza (U)*
0,001	1
0,005	10
0,01	20
0,05	100
0,10	200
0,50	800
1	1600
10	16.000
50	80.000
100	1600.000
200	320.000
Doza întreagă poate fi administrată	

*400.000 U penicilina G potasiu este aprox. echivalent cu 250 mg de oricare alt antibiotic beta-lactamic

În afară de reacțiile alergice la penicilină (ca și ampicilină și amoxicilină), dacă se reintroduce penicilina, s-au observat reacții la penicilină reproductibile dar nu imediate, printr-un mecanism specific (imun). Caracterul imun poate fi sugerat de prezența la examenul biopsic a limfocitelor și monocitelor la nivelul leziunilor cutanate. Din totalul de 380 de pacienți investigați cu istoric pozitiv la

Scanned with OKEN Scanner

penicilină, 74 de pacienţi prezintă reacţii cutanate, iar dintre aceştia 29 pacienţi au prezentat reacţii întârziate (45).

Aminopeniciline. Ampicilina (alfa-amino benzil penicilină şi amoxicilina derivat hidroxi al ampicilinei) induc o reacţie cutanată (rash de tip maculopapular) mult mai frecvent decât alte beta-lactamide. Astfel, indusă de ampicilină sau amoxicilină, reacţia apare la 5-9,5% din pacienţii trataţi cu aceste antibiotice comparativ cu 2-2,7% din pacienţii trataţi cu alte beta-lactamide. Dacă pacienţii prezentau concomitent mononucleoză infecţioasă, incidenţa reacţiei este de 60-100% sau dacă prezentau concomitent leucemie limfatică cronică reacţia cutanată apare în 60-70% din cazuri.

De asemenea, incidenţa reacţiei creşte atunci când există în sânge nivele crescute de acid uric (6, 27).

Producerea acestei reacţii maculopapulare care apare în general la peste 7 zile de la începerea administrării medicamentelor are la bază mecanisme imune cât şi mecanisme neimune.

Mecanismele imune sunt de presupus atunci când erupţia este însoţită de reacţii urticariene. Atunci când erupţia este strict maculopapulară şi nu apar alte manifestări alergice este de presupus că mecanismele de producere nu sunt imune (6).

În ambele cazuri, erupţia evoluează blând, fiind autolimitată, iar testele cutanate efectuate la derivaţii standard la penicilină sunt negative (27).

În afară de această erupţie cutanată mai frecventă în cazul ampicilinei practica clinică a evidenţiat numeroase cazuri în care pacienţii alergici la penicilină au fost de la început sau au devenit alergici şi la ampicilină. Oricum, o testare cutanată pozitivă la penicilină cu istoric pozitiv la penicilină nu exclude, dar nici nu indică utilizarea ampicilinei ca tratament uzual. În nici un caz, ampicilina şi nici oxacilina nu va fi indicată ca tratament de alternativă pentru pacienţii alergici la penicilină. De asemenea, testarea cutanată la ampicilină nu pare să prezinte aceeaşi valoare cu testarea cutanată la penicilină. Testul de transformare limfoblastică la ampicilină se încadrează în limitele de sensibilitate ale acestui test.

Diagnosticul alergiei la aminopenicilină se sprijină şi pe rezultatele testelor cutanate in vivo şi in vitro la aminopeniciline, dar şi pe testele in vivo şi in vitro la penicilină.

Pentru penicilină, testele in vitro şi in vivo sunt cele uzuale, iar pentru aminopenicilină cum ar fi amoxicilina şi ampicilina se folosesc testele cutanate la amoxicilină şi ampicilină, iar în cazul tehnicii RAST se folosesc amoxiciloil polilizina şi ampiciloil polilizina.

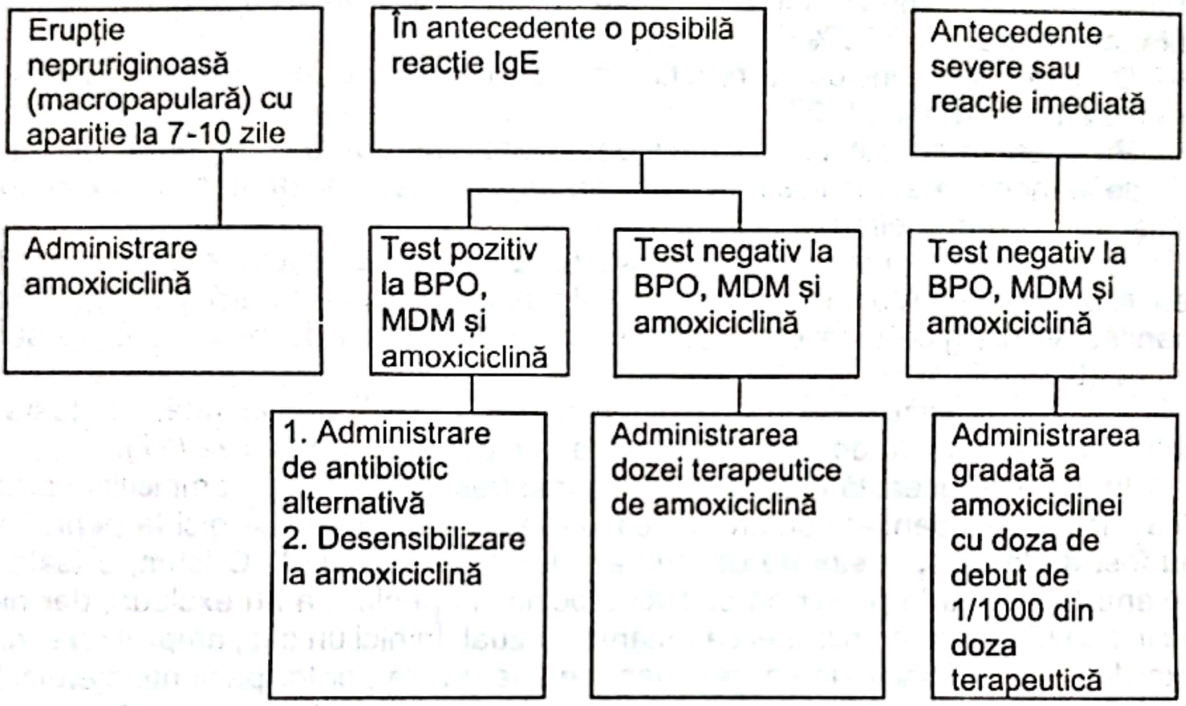
S-a demonstrat pe numeroase cazuri că în testarea cutanată cu conjugaţi penicilinici are o valoare limitată în aprecierea apariţiei unei reacţii cutanate la administrarea amoxicilinei. De exemplu, într-un studiu efectuat pe 750 de pacienţi cu istoric pozitiv la amoxicilină şi cu teste cutanate negative efectuate la determinantul major şi minor al penicilinei 8% au prezentat reacţii cutanate de tip IgE. Dintre aceştia, 500 toleraseră tratamentul cu penicilină, iar testele cutanate au rămas negative după administrarea amoxicilinei. Este clar că anticorpii IgE anti-amoxicilină sunt de fapt anticorpi dirijaţi împotriva lanţului lateral şi nu al nucleului beta-lactamic comun cu penicilina (28). Alte studii au demonstrat de asemenea existenţa reacţiilor la amoxicilină extrem de puternice cu teste cutanate negative la penicilină ceea ce ar sugera că utilizarea testelor cutanate la penicilină în diagnosticul şi predicţia alergiei la amoxicilină are o valoare limi-

Scanned with OKEN Scanner

tată. Dar, în cazul în care există istoric pozitiv pentru amoxicilină şi testele cutanate la penicilină (determinant major sau minor) sunt pozitive se poate aprecia că readministrarea amoxicilinei va duce la reacţii severe (28) (Tabelul 41).

TABELUL 41

Conducerea tratamentului pacienţilor cu antecedente privind reacţia la amoxicilină (Mendelson L.M., 1998)



De asemenea, utilizarea determinantului minor al amoxicilinei ar putea aduce un beneficiu în aprecierea reacţiilor IgE la amoxicilină. Dar, după unele puncte de vedere, testarea cutanată numai la ampicilină folosind concentraţia 12,5 ng nu ar aduce nici un beneficiu în plus în ceea ce priveşte predicţia reacţiilor la amoxicilină. Reacţiile cutanate întârziate ce apar la testarea cutanată la aminopeniciline ar putea fi argumente pentru predicţia unor reacţii cutanate întârziate la aminopeniciline (28). În general, se consideră că există puţine reacţii la aminopeniciline care să pună în pericol viaţa pacientului, dar este necesară prudenţă maximă la pacienţii cu istoric pozitiv la amoxicilină (reacţii puternice) şi teste cutanate negative la penicilină. În aceste cazuri, administrarea progresivă ar constitui o soluţie.

1.2 Reacţii alergice la cefalosporine

Ca structură, cefalosporinele prezintă inelul beta-lactamic ca şi penicilinele dar acesta este condensat cu inelul dihidrotiazinic în loc de inelul tiazolidinic ca la penicilină. Reacţiile alergice la cefalosporine sunt similare cu cele la penicilină, dar reacţiile care pun în pericol viaţa bolnavului sunt mult mai rare, mai ales dacă

Scanned with OKEN Scanner

se administrează cefalosporine din generaţia a doua sau a treia. Cele mai comune reacţii pentru cefalosporine sunt reacţiile cutanate maculopapulare, sau morbiliforme, febra medicamentoasă şi anemia hemolitică. Mai rar apar reacţii ca urticaria, boala serului reacţii de tip boala serului sau reacţii anafilactice. Comparativ cu prima generaţie de cefalosporine (cefalotina, cefazolina, cefalexina, cefaclor) şi cu a doua generaţie (cefamandola, cefuroxima), cefalosporinele de generaţia a treia (cefotaxamina, cefizoxima, ceftriaxon, ceftazidima) au o incidenţă mult mai scăzută a reacţiilor de tip IgE (3).

În cazul cefalosporinelor, anticorpii de tip IgE dirijaţi împotriva lanţurilor laterale au cea mai mare importanţă în declanşarea reacţiilor alergice (28). Testarea la cefalosporine în care se utilizează o concentraţie de 3 mg/ml (concentraţie neiritantă) urmat de administrarea intradermică are o valoare acceptabilă. Însă fiecare cefalosporină trebuie reevaluată pentru potenţialul său iritant atunci când se încearcă o testare cutanată. Dacă reacţia prezentată în antecedente a fost foarte severă sau a pus în pericol viaţa bolnavului se foloseşte o concentraţie mai scăzută (0,3 mg/ml sau şi mai scăzută). Comparativ cu testul la penicilină, valoarea predictivă a testelor la cefalosporine este mult mai mic (3). Testele la cefalosporine nu sunt standardizate. Valoarea predictivă a testului negativ nu este bine cunoscută.

Un test pozitiv la cefalosporină presupune prezenţa de anticorpi anti IgE anti cefalosporină şi pacientul nu va primi cefalosporina respectivă, administrându-se un medicament alternativ sau după caz se indică desensibilizarea.

Un test cutanat negativ la cefalosporină presupune că nu există anticorpi IgE detectabili, la administrarea unei cantităţi standard din concentraţia de 0,3 mg/ml dar aceasta nu înseamnă că aceşti anticorpi nu există. De asemenea, pot fi prezenţi anticorpi IgE dirijaţi împotriva metaboliţilor care rezultă prin degradarea cefalosporinelor şi care nu se pot testa prin testarea cutanată unde se foloseşte cefalosporina ca atare.

În caz de test negativ la cefalosporină (cu valoare predictivă puţin cunoscută) se încearcă înainte de administrarea propriu-zisă a cefalosporinei, un protocol de administrare graduală. Doza iniţială poate să fie de exemplu 1/100 din doza terapeutică cu creşterea dozei la 15-20 de minute până la obţinerea dozei terapeutice. Decizia de efectuare a acestui protocol depinde de istoricul pacientului respectiv, dacă a prezentat sau nu o reacţie alergică în antecedente ca şi intensitatea şi tipul acesteia. Dacă reacţia din antecedentele bolnavului a fost extrem de puternică desensibilizarea poate fi încercată cu toate precauţiile necesare (Tabelul 42).

Se pune întrebarea în ce măsură există reactivitate încrucişată între cefalosporine indiferent de generaţie. Faptul că principalii anticorpi IgE responsabili de producerea reacţiilor alergice imediate la cefalosporină sunt dirijaţi împotriva determinanţilor antigenici din lanţurile laterale, respectiv a unei porţiuni variabile a structurii cefalosporinelor face ca cel puţin din punct de vedere teoretic să nu existe sau să fie puţin importante reacţiile încrucişate între cefalosporine. Chiar şi în cazul unei reacţii non-IgE cum este reacţia din boala serului produsă la copil după administrarea de ceclor poate fi stopată dacă se administrează altă cefalosporină în loc de ceclor. Practic, există o anumită reţinere în a înlocui o cefalosporină cu o alta în cazul unei reacţii alergice chiar dacă lanţul lateral al cefalosporinei de alternativă este total diferit de cel al cefalosporinei care a provocat reacţia. O serie de clinicieni evită ca medicament

Scanned with OKEN Scanner

de alternativă tot o cefalosporină prezentând spre justificare o serie de cazuri greu verificabile în care au existat reacţii încrucişate între cefalosporine. Studiile efectuate cu cefaclor demonstrează că anticorpii IgE ce se prind de situsurile acestor cefalopsporine sunt heterogeni recunoscând structuri diferite de pe lanţurile laterale R1 şi R2. Numai o parte dintre ei vor determina declanşarea reacţiei alergice (17). De asemenea, se consideră că şi inelul dihidrotiazinic are capacităţi antigenice crescute fiind un component important al antigenicităţii cefalosporinelor (22). Cu toate acestea, structurile antigenice principale par a fi în cazul cefalosporinelor localizate pe lanţurile laterale justificând în mare măsură posibilitatea ca medicamentul de alternativă să fie în unele cazuri altă cefalosporină.

TABELUL 42

Administrarea progresivă (test dosing) a cefalosporinei (Rich R.R., 1996)

Doza (mg)	Doza cumulată (mg)
0,01	0,01
0,05	0,06
0,20	0,26
0,50	0,76
1,00	1,76
5,00	6,76
20,00	26,76
50,00	76,76
100,00	176,76
200,00	376,76

Reacţii încrucişate în grupa beta-lactamidelor. Existenţa reacţiilor încrucişate are ca suport structura chimică asemănătoare a acestor antibiotice.

Principalele reacţii alergice încrucişate care au loc între membrii grupului de beta-lactamide atât din punctul de vedere al frecvenţei ca şi al importanţei clinice sunt între penicilină şi cefalosporine. În principal, cefalosporinele din prima şi a doua generaţie.

S-a demonstrat că pacienţii alergici la penicilină care nu au primit niciodată cefalosporine pot prezenta anticorpi IgE anti-cefalosporine. De asemenea pacienţii care primesc tratament cu cefalosporine pot prezenta o creştere a titrului anticorpilor anti-penicilină. Reactivitatea încrucişată între penicilină şi cefalosporine a fost demonstrată şi pe modele animale. Astfel, şoarecii imunizaţi cu cefalotină şi cefaloridină produc anticorpi de tip IgG, IgM şi IgE prezintă un grad înalt de reactivitate încrucişată cu benzil peniciloil şi mai redusă cu acidul beta-penicilamic (6).

Determinanţii antigenici ai penicilinei sunt localizaţi în ordinea importanţei la nivelul structurii rezultate din condensarea nucleului beta-lactamic cu nucleul tiazolidinic, ai lanţurilor laterale şi a noului antigen. În cazul cefalosporinelor determinanţii antigenici sunt localizaţi în special la nivelul lanţurilor laterale. Asemănarea sau chiar identitatea care există în structura lanţurilor laterale ale penicilinei şi a cefalosporinelor pare să contribuie cel mai mult la realizarea reacţiilor încrucişate între penicilină şi cefalosporine (29).

Scanned with OKEN Scanner

Faptul că antigenicitatea cefalosporinelor este dată de structuri situate pe lanţurile laterale şi mai puţin pe inelul beta-lactamic şi tiazolidinic explică în mare măsură gradele diferite de reactivitatea încrucişată a diverselor cefalosporine cu lanţuri laterale diverse dar cu acelaşi nucleu (beta-lactamic şi tiazolidinic). În general, cu cât între lanţul lateral al penicilinei şi lanţul lateral al unei cefalosporine diferenţa de structură este mai mare cu atât reactivitatea încrucişată între aceste antibiotice va fi mai mică. Aceeaşi observaţie este valabilă şi între cefalosporine. Ca o concluzie practică, folosirea unei cefalosporine ca medicament de alternativă la o altă cefalosporină trebuie ca ambele cefalosporine să fie cât mai diferite între ele mai ales la nivelul lanţului lateral (3).

Privită în general, incidenţa reacţiilor încrucişate între penicilină şi cefalosporine se prezintă sub două aspecte: incidenţa reacţiilor la cefalosporină la pacienţii alergici la penicilină şi incidenţa reacţiilor alergice la penicilină la pacienţii alergici la cefalosporină.

În cazul pacienţilor alergici la penicilină administrarea de cefalosporine poate genera o reacţie alergică în 5,6% din cazuri dacă pacienţii respectivi au teste pozitive la penicilină şi în 1,7% din cazuri dacă pacienţii din lotul respectiv au teste negative la penicilină (3). Alte studii arată că incidenţa reacţiilor alergice încrucişate depinde şi de tipul de cefalosporine utilizat. Astfel, până în anii 1980 reacţiile încrucişate care apăreau la pacienţii cu istoric pozitiv la penicilină şi teste pozitive era de 10-20%. Aceasta datorită faptului că cefalosporinele utilizate, cefalotina şi cefaloridina, aveau comun cu penicilina structuri asemănătoare în lanţurile laterale. Utilizarea generaţiei a doua şi a treia cu lanţuri laterale diferite de cele ale penicilinei a scăzut acest procent la 2% (46).

S-a constatat că la pacienţii cu istoric pozitiv la penicilină administrarea cefalosporinelor de generaţia a doua şi a treia, fără efectuarea testelor cutanate la penicilină, riscul de a produce o reacţie alergică este de sub 1% (30).

Ar părea că nu mai este nevoie de teste cutanate deoarece în 2% din cazuri reacţia poate să apară oricum. S-a demonstrat că, în aceste 2% din cazuri, reacţiile alergice ce apar la administrarea cefalosporinelor sunt în mare parte reacţii anafilactice chiar cu sfârşit letal (31). Aceste date dau o doză de incertitudine în cazul administrării cefalosporinelor la pacienţii cu istoric cert de alergie la penicilină cărora trebuie să li se administreze cefalosporine, chiar şi de generaţia a treia. Din aceste motive, la aceşti pacienţi se preferă administrarea unui antibiotic nebeta-lactamic sau se practică testarea cutanată la penicilină. Dacă testarea cutanată este negativă, se poate administra cefalosporina. Dacă testul este pozitiv, există riscul unor reacţii alergice şi, fie că se renunţă la administrarea cefalosporinei, fie că se practică desensibilizarea.

Există însă şi alte puncte de vedere. Astfel, se consideră că pacienţii alergici la penicilină (istoric şi teste cutanate pozitive la penicilină) nu au un risc mai mare de a prezenta o reacţie alergică la administrarea cefalosporinelor decât populaţia generală şi li se poate administra în siguranţă cefalosporina (generaţia a doua sau a treia) (39).

Al doilea aspect în cazul reacţiilor încrucişate între penicilină şi cefalosporine îl reprezintă incidenţa reacţiilor care apar la pacienţii alergici la cefalosporine când li se administrează penicilină. Fără să existe date certe, se pare că incidenţa ar fi mai mică comparativ cu incidenţa reacţiilor alergice la pacienţii alergici la penicilină care primesc cefalosporină. Practica clinică a condus spre următoarea conduită terapeutică. În cazul unor pacienţi alergici la

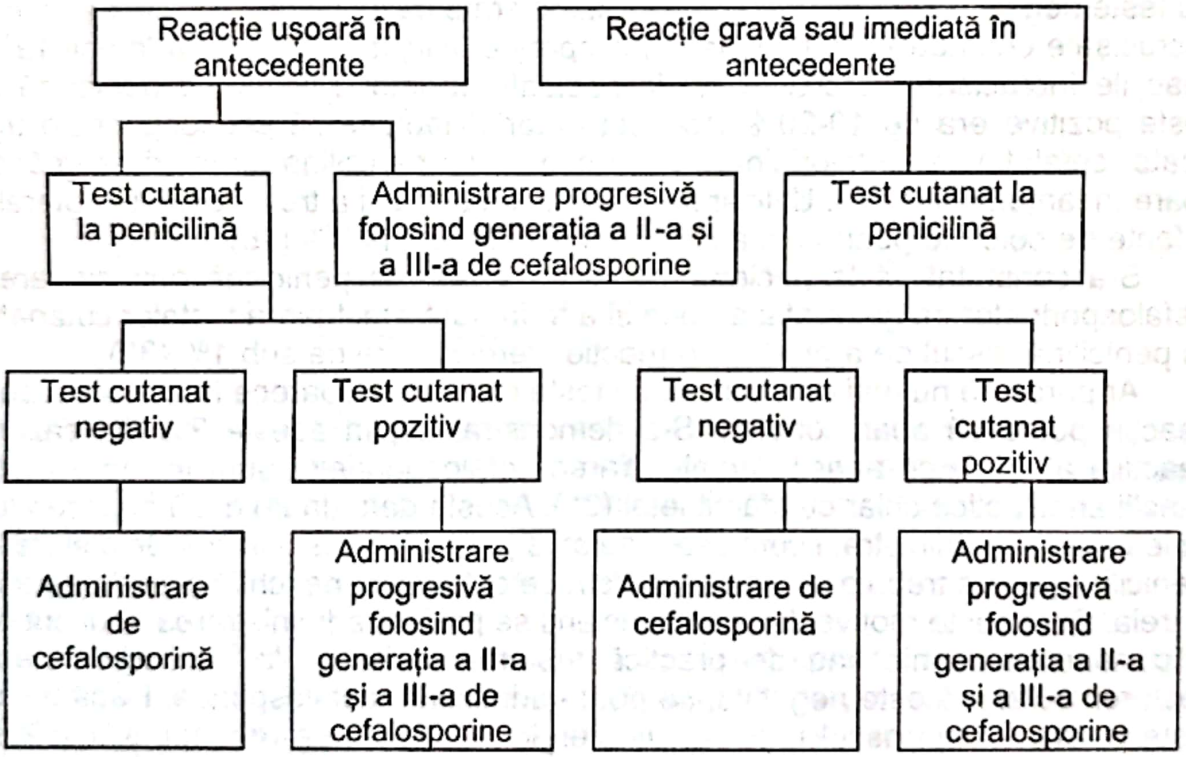
Scanned with OKEN Scanner

cefalosporină (antecedente mai mult sau mai puțin cunoscute) la care trebuie administrată penicilina se practică testele cutanate la penicilină. Dacă testul este negativ, se poate administra penicilina. Dacă testul este pozitiv, vor primi o medicație alternativă sau se indică desensibilizarea. Există o reactivitate încrucișată între amoxicilină și cefalosporine. Un studiu în acest sens evidențiază reactivitatea încrucișată între amoxicilină și cefadroxil, cefalosporină cu un lanț lateral aproape identic cu amoxicilina. Determinările făcute pentru IgE specific, testele cutanate au confirmat această reactivitate încrucișată. Dar rezultatele au indicat că alergia la lanțul lateral la aminopeniciline pare să aibă importanță clinică redusă mai ales în cazul în care acești pacienți tolerează penicilina (43) (Tabelul 43).

Există reactivitate încrucișată și între cefalosporine și carbapeneme sau între cefalosporine și monobactami.

TABELUL 43

Administrarea de cefalosporină la pacienţi cu istoric pozitiv pentru penicilină sau amoxicilină (Mendelson L. M., 1998)



Astfel, carbapenemele (imipenem) care au în structură și nucleul beta-lactamic și tiazolidinic pot prezenta potențial reacție încrucișată cu cefalosporina. Reacție încrucișată între monobactami (aztreonem) care nu are nucleu tiazolidinic nu a fost remarcată ținând cont de diferențele structurale. Excepție face ceftazidima care are un lanț lateral identic cu aztreonemul (31, 32). Este prudent să nu se administreze ceftazidimă la pacienții alergici la astreonem.

Carbapenemele (imipenemul). Prezintă o structură asemănătoare cu penicilina; prezintă împreună cu aceasta reacții incrucișate, incidența lor pare să fie crescută. Astfel, dintr-un lot de 20 de pacienți cu teste cutanate pozitive la penicilină, 9 au prezentat teste cutanate la imipenem utilizându-se analogi de deter-

Scanned with OKEN Scanner

minanţi majori şi minori ai acestuia (32). Nu se cunoaşte însă incidenţa exactă a acestor reacţii încrucişate.

Monobactamii (aztreonam) au proprietăţi imunogenice reduse şi nu par a produce reacţii încrucişate cu penicilina. Dar au existat cazuri rare când, administrate la pacienţii alergici la penicilină, a produs reacţii anafilactice; cu toate acestea, majoritatea autorilor consideră că se poate administra în siguranţă la aceşti pacienţi, ţinând cont de diferenţele de structură chimică cu penicilina (33, 34, 52).

Carbacephenemele (prototip loracarbeful) sunt un alt tip de antibiotice care au în structură nucleul beta-lactamic, dar incidenţa reacţiilor încrucişate cu penicilina sau cefalosporinele este necunoscută.

Acidul clavulanic este, de asemenea, un antibiotic cu structură beta-lactamică, dar cu o slabă activitate antimicrobiană însă cu capacitatea de a inhiba beta-lactamaza. Este asociat cu preparate terapeutice cu amoxicilină. S-au semnalat câteva reacţii alergice generalizate care au fost atribuite acidului clavulanic. În general, se poate spune că asemănările de structură chimică stau la baza reactivităţii încrucişate între membrii acestei familii. Studii efectuate în această direcţie cu numeroşi determinanţi antigenici au confirmat de mai multe ori această idee (Tabelul 44).

TABELUL 44

Protocol pentru desensibilizare orală cu antibiotice beta-lactamice (Sullivan T.J., 1993)

Concentraţie β-Lactam (mg/mL)	Doza nr.	Valoarea administrată (mL)	Doza administrată (mg)
0,5	1	1,10	1,05
	2	0,20	0,10
	3	0,40	0,20
	4	0,80	0,40
	5	1,60	0,80
	6	3,20	1,60
	7	6,40	3,20
5	8	1,20	6
	9	2,40	12
	10	4,80	24
50	11	1	50
	12	2	100
	13	4	200
	14	8	400

2. REACŢII ALERGICE LA ANTIBIOTICE FĂRĂ STRUCTURĂ BETA-LACTAMICĂ

În multe cazuri în practica clinică apare necesitatea de a administra un antibiotic fără structură beta-lactamică la pacienţi care au prezentat în istoric o reacţie alergică la antibioticul pe care trebuie să îl administrăm. Dacă ar fi să

Scanned with OKEN Scanner

luăm ca prototip algoritmul de diagnostic şi de readministrare a penicilinei ar trebui să efectuăm testele cutanate. Dar în cazul testelor cutanate la antibiotice nebeta-lactamice, în care testele cutanate utilizează antibioticul nativ (în concentraţii neiritante) rezultatele au un grad mare de relativitate deoarece nu se testează metaboliţii medicamentului respectiv, care pot avea proprietăţi antigenice deosebite. Testele in vitro au aceeaşi valoare relativă ca şi testele cutanate.

Cu toate acestea, testele cutanate se efectuează cu concentraţii neiritante (eventual testând şi un lot de voluntari nealergici pentru a aprecia gradul de iritabilitate produs), valoarea pozitivă a acestor teste orientând spre administrarea unui medicament de alternativă. Valoarea negativă nu presupune absenţa anticorpilor IgE specifici şi nici posibilitatea ca reacţia alergică să nu se producă la administrarea medicamentului respectiv. Dacă însă este imperios necesar să se administreze medicamentul respectiv se indică desensibilizarea. Prima doză a desensibilizării fiind doza sau o fracţiune din doza de testare. Ca alternativă a desensibilizării se poate efectua în funcţie de contextul clinic şi datele din istoric, administrarea progresivă. Dintre antibioticele nebeta-lactamice, vancomicina, aminoglicozidele şi quinolonele pot produce reacţii la administrare.

Vancomicina produce frecvent erupţii cutanate, leziuni cutanate de tip maculopapular, eritrodermii, prurit. Incidenţa acestor reacţii ajunge aproape la 50%, dar în marea majoritate a cazurilor sunt foarte blânde. Cele mai multe din aceste simptome nu sunt mediate IgE, ci se datorează eliberării nespecifice de histamină care poate fi bine tratată cu antihistaminice H_1. Este tipic pentru vancomicină apariţia sindromului de "om roşu" *(red man syndrome)* caracterizat prin eritem generalizat (în special faţă, gât, torace) care se însoţeşte ocazional de hipotensiune. S-au semnalat şi cazuri de reacţii anafilactice (IgE) la vancomicină. În aceste cazuri, testele cutanate la vancomicină au fost pozitive. O testare cutanată reuşită este realizată cu vancomicina în concentraţie 0,1 micrograme/ml cu o concentraţie de control la martor de 10 micrograme/ml. Desensibilizarea care a urmat a fost de asemenea reuşită cu negativarea testelor pozitive anterior desensibilizării şi cu suportarea dozei terapeutice (36).

La concentraţii mari, testele cutanate au prezentat numeroase reacţii falspozitive.

Cu toate acestea, desensibilizările reuşite la vancomicină s-au realizat la pacienţii cu teste pozitive la vancomicină efectuate cu medicamentul nativ în concentraţii uzuale.

Aminoglicozidele pot da rar reacţii alergice dar atunci când sunt prezente pot evolua ca reacţii sistemice. Streptomicina şi tobramicina dau mai frecvent reacţii anafilactice.

Desensibilizarea în cazul aminoglicozidelor atunci când este indicată se poate efectua, rezultatele fiind foarte bune. Rezultate bune se obţin şi în cazul administrării progresive. S-au semnalat numeroase reacţii pe parcursul desensibilizării (37).

Quinolone (ciprofloxacin). S-au semnalat reacţii după administrarea primei doze în mai multe cazuri fără să se poată stabili o incidenţă. La pacienţii trataţi, leziunile apar în 2% din cazuri. La reacţiile anafilactice ca şi reacţiile anafilactoide, deşi prezente, nu s-a putut stabili o incidenţă exactă. S-au descris mai multe reacţii anafilactoide la pacienţii HIV pozitivi, dar şi HIV negativi dar în număr redus (52). Între componenţii acestei clase de antibiotice s-au semnalat reacţii încrucişate (38).

Scanned with OKEN Scanner

Tetraciclina. Produce reacţii de hipersensibilitate de tipul urticarian, erupţii morbiliforme şi chiar reacţii anafilactice, dar acestea din urmă sunt foarte rare. Doxiciclina şi demeclociclina pot produce reacţii fototoxice, în care participarea IgE specifici este redusă (3). Sensibilizarea la tetraciclină atunci când este administrată în topice este extrem de rară, mai ales atunci când se administrează pe perioade scurte. Reacţiile alergice la administrarea tetraciclinei când este administrată în topice au fost nesemnificative (53).

Cloramfenicolul. În prezent, cloramfenicolul are o utilizare redusă datorită toxicităţii sale. Constituie o alternativă mult folosită la pacienţii cu hipersensibilitate la beta-lactamide. Aplazia medulară apreciată că apare la 1 din 40 000 de cazuri tratate ar fi ca urmare atât a unui efect toxic cât şi a unei reacţii de tip idiosincrazic. Reacţiile anafilactice sunt rare, dar mai frecvent apare febră, eozinofilie, erupţii cutanate (3).

Macrolide. Hipersensibilitatea la eritromicină este rară, aproximativ 0,4-3% din tratamente, dar atunci când există apare sub formă de rash, placarde urticariene, febră, eozinofilie. Reacţiile anafilactice sunt rare dar nu sunt total absente. Din acest punct de vedere eritromicina reprezintă un antibiotic sigur fiind folosit des ca medicament de alternativă pentru penicilină datorită spectrului antimicrobian asemănător şi al structurii chimice diferite. S-au putut detecta fără să existe o practică curentă, prin metoda RAST anticorpi IgE specifici anti-eritromicină (47).

Din experienţa noastră, testul de transformare limfoblastică executat la eritromicină are valori mai bine corelate cu starea de hipersensibilitate la eritromicină decât în cazul penicilinei.

O reacţie nealergică mai frecvent întâlnită la eritromicină este hepatita colestatică. Alte macrolide precum claritromicina au efecte toxice reduse, iar incidenţa hepatitei colestatice mai redusă decât în cazul eritromicinei.

Metronidazolul. Prezintă reacţii de hipersensibilitate care se manifestă clinic prin sindrom urticarian, prurit, rash, foarte rar edem Quincke. Administrat în cure timp îndelungat poate produce tulburări gastrointestinale, greaţă, vomă prin mecanisme nealergice. S-au prezentat cazuri în care desensibilizarea s-a putut efectua fără incidente alergice cu rezultate foarte bune.

Clindamicina. S-a constatat că 10% din pacienţii trataţi cu clindamicină au un eritem generalizat relativ benign. De asemenea, s-au semnalat sindroame urticariene, febră medicamentoasă, eozinofilie şi chiar eritem polimorf (3). Alte puncte de vedere consideră că în prezent incidenţa reacţiilor alergice la clindamicină ar fi mult mai redusă respectiv sub 1% din tratamente. Chiar şi la această incidenţă scăzută, s-au semnalat edeme faciale şi rash generalizat (48).

Tuberculostatice. Tuberculostaticele prezintă numeroase manifestări de hipersensibilitate care apar la cel puţin o lună de la administrare. Frecvent, apare febră şi rash, dar febra poate să apară cu 1-2 săptămâni înaintea erupţiei cutanate, punând probleme serioase de diagnostic. Erupţia cutanată poate fi morbiliformă, urticariană, pruritică, şi rar exfoliativă. În practica noastră clinică am putut observa mai multe cazuri cu erupţie acneiformă care au apărut la 1-2 luni de la începerea tratamentului (izoniazidă, rifampicină, etambutol) cu evoluţie extrem de lentă, trenantă şi care s-a remis la întreruperea tratamentului. La streptomicină şi etambutol s-au observat reacţii anafilactice. Izoniazida este citată ca unul dintre medicamentele care induc lupus medicamentos *(lupus-like syndrome)* (49, 50, 51).

Scanned with OKEN Scanner

Întrucât terapia antituberculoasă este de lungă durată şi schemele terapeutice cuprind mai multe medicamente în cazul apariţiei unei reacţii alergice se practică excluderea unui medicament din schemă terapeutică (respectiv înlocuirea lui) şi urmărirea efectului înlocuirii asupra erupţiei. Până într-o anumită doză (limită) se poate folosi şi corticoterapia (40-80 mg/zi) menţinând terapia antituberculoasă, apreciind de la caz la caz posibilitatea de diseminare datorită terapiei cortizonice. Unii autori recomandă chiar terapia cortizonică administrată concomitent cu cea antituberculoasă timp de mai multe săptămâni sau luni, în funcţie de severitatea reacţiei alergice (5). Apreciată global, terapia antituberculoasă realizează reacţii alergice într-o proporţie în jur de 51% din cazuri (49). În privinţa rifampicinei, unul dintre medicamentele principale din terapia antituberculoasă, s-au semnalat cazuri de reacţii anafilactice, dar sunt extrem de rare, dar nu inexistente, mai ales în cazul testelor pozitive la rifampicină. S-au semnalat chiar reacţii anafilactice la rifampicină, când aceasta a fost administrată în topice (50). În cazul rifampicinei, s-a practicat desensibilizarea cu rezultate apreciate ca bune. Astfel, într-un studiu în care s-a practicat desensibilizarea pe cale orală, aceasta a reuşit în proporţie de 60% (1).

Agenţi antivirali. S-au semnalat mai multe tipuri de reacţii alergice la zidovudină, inclusiv reacţii anafilactice. Reacţiile alergice sunt mai frecvente la pacienţii HIV pozitivi. Zidovudina nu are până în prezent medicament de alternativă, s-a încercat şi în multe cazuri s-a reuşit desensibilizarea la acest medicament, chiar dacă protocolul de desensibilizare durează mai multe săptămâni (39).

Medicaţia antifungică. Amfotericina B ca antifungic general produce rar reacţii alergice, dar s-au semnalat câteva cazuri de reacţii anafilactice. Derivaţii ketoconazolici ca şi derivaţii administraţi pentru micoze cutanate sau unghiale produc relativ rar eriteme difuze, prurit, mai rar sindrom urticarian, mai ales când sunt administrate în mod continuu mai multe săptămâni. Reacţiile apar după primele 10 zile de tratament. *Itraconazolul* este asociat erupţiilor maculopapulare. Protocoalele de desensibilizare au reuşit în cele mai multe cazuri (3, 39). În cazul tioconazolului s-au semnalat mai multe cazuri de dermită de contact verificată prin teste de contact pozitive la tioconazol. În general, sensibilitatea la tioconazol apare după mai multe luni de tratament (30, 54).

3. SINDROMUL DE ALERGIE LA ANTIBIOTICE MULTIPLE

Observaţiile clinice asupra pacienţilor alergici la penicilină au arătat că o proporţie importantă a acestora prezintă reacţii alergice la mai multe clase de antibiotice. S-au prezentat şi o serie de cifre, respectiv 21% din pacienţii alergici la penicilină (reacţie imediată) dezvoltă reacţii şi la alte antibiotice nebeta-lactamice (1), iar la copii cu reacţii alergice la mai multe antibiotice, 35% prezentau teste pozitive la penicilină (2). Studii de acest tip au dus la conturarea unui sindrom numit sindrom de alergie multi-medicamentoasă. Practic, pacienţii cu o reacţie alergică la un antibiotic (în cele mai multe cazuri penicilină) prezintă un risc crescut de a prezenta o reacţie alergică şi la altă clasă de antibiotice, faţă de pacienţii care nu au acest tip de reacţie. Acest risc a fost apreciat la 9%.

Scanned with OKEN Scanner

Exprimarea clinică a acestui "sindrom" este, de fapt, o reacţie de hipersensibilitate de tip I, nu există simptome proprii sau nu există un mod de grupare propriu al anumitor simptome cunoscute. În cele mai multe cazuri, reactivitatea la al doilea sau al treilea antibiotic este o reacţie urticariană şi, într-o mai mică proporţie, dar nu neglijabilă, angioedemul sau şocul anafilactic. S-au semnalat cazuri şi de boala serului sau sindrom Stevens-Johnson (4). Astfel, termenul de "sindrom" este folosit oarecum impropriu, dar exprimă posibilitatea crescută a unor indivizi alergici la un antibiotic să dezvolte o reacţie alergică şi la alte antibiotice de clase diferite.

Nu se cunoaşte baza fiziopatologică a acestei posibilităţi crescute de a reacţiona cu mai multe antibiotice a unui individ. Se presupune că aceşti pacienţi au o posibilitate de haptenizare crescută. Este însă clar că nu se pune problema unor reacţii încrucişate (structura chimică a medicamentelor la care se întâlneşte acest sindrom este diferită). De asemenea, acest sindrom nu trebuie confundat cu sindromul de hipersensibilitate la medicamente (anticonvulsivante) caracterizat prin rash, febră, limfadenopatie, afectare hepatică. Până în prezent, nu s-au adus date că sindromul alergic multimedicamentos (antibiotice, în general) ar fi o formă a sindromului de hipersensibilitate la medicamente (anticonvulsivante).

Există şi puncte de vedere care contestă existenţa sindromului alergic multimedicamentos (antibiotice). Astfel, se consideră că majoritatea studiilor care evidenţiază acest sindrom sunt studii retrospective care nu au fost dublate de studii în care să se certifice clar reacţia alergică la unul sau mai multe antibiotice prin teste cutanate şi prin teste de provocare. Astfel, se consideră că dezvoltarea unei hipersensibilităţi la penicilină şi a unei hipersensibilităţi la un alt antibiotic nebeta-lactamic nu au nici o legătură putând apărea independent (5). Frecvenţa cu care apare reacţia de hipersensibilitate la un al doilea medicament este de asemenea contestată, depinzând de metoda de investigare. Alte puncte de vedere consideră că sindromul alergic multi-medicamentos ar avea un mecanism nealergic, ceea ce face ca testele de diagnostic bazate pe mecanism imun să nu prezinte importanţă.

În prezent, deşi cu o existenţă controversată, acest sindrom trebuie privit ca un factor de risc, în sensul că prezenţa unei reacţii alergice la unul sau mai multe antibiotice constituie un factor de risc pentru apariţia unei reacţii la administrarea unui antibiotic de alternativă. Prin prisma acestui sindrom, practic, pacienţii cu una sau mai multe reacţii la medicamente trebuie testaţi (teste cutanate sau administrare progresivă) la introducerea antibioticului de alternativă (6). Practica din clinică nu a adus dovezi majore pro sau contra acestui sindrom, dar nici nu s-a practicat administrarea progresivă de rutină a medicamentului (antibioticului de alternativă). Cunoscând posibilitatea existenţei acestui sindrom, rămâne la aprecierea clinicianului modul de administrare a medicamentelor de alternativă. Oricum, acestea ar trebui testate cel puţin cutanat înaintea administrării, cunoscându-se limitele testelor cutanate la fiecare medicament în parte.

Bibliografie

1. LYN R.I., A perspective on penicillin allergy, Arch. Intern. Med., 1992, 152, 930-937.
2. IDSOE O., GUTHE T., WILLCOX R.R., Nature and extent of penicillin side reactions with particular reference to fatalities from anaphilactic shock, Bull. Who, 1968, 3859.

Scanned with OKEN Scanner

3. DeSWARTE R.D., PATTERSON R., Drug allergy, In: Allergic diseases diagnosis and management, Eds. Patterson R., Grammer L., Greenberger P., Fifth Edition, Ed. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 1997, 17, 365-375.
4. MARCOWITZ M., LUE H.C., Allergic reactions in rheumatic fever patients on long term benzathine peniciline G, the role of skin testing for penicillin allergy, Pediatrics, 1996, 97, 981-987.
5. SULIVAN T.J., WEDNER H.J., SHATZ G.S. et al, Ski testig to detect penicillin allergy, J. Allergy Clin. Immunol., 1981, 68, 171-176.
6. SHEPHER D., G.M., Allergy to beta-lactam antibiotics, Immunol. Allergy Clin. North Am., 1991, 2(3), 411-434.
7. NICKLAS I. et al, Beta-lactam antibiotics, Allergy Clin. Immunol. (Supplement), 1998, 101, 6(2), S498-S401.
8. RUDOLPH A.H., PRICE E.U., Penicillin reactions among patients in veneral disease clinics: a national survey, JAMA, 1993, 223, 90-96.
9. GADDE J., SPENCE M., WHEELER B., ADKINSON F., Clinical experience with penicillin skin testing jn a large inner-city std. clinic, JAMA, 1993, 270(20), 2456-2463.
10. SMITH J.W., JOHNSON J.E., CLUFF L.E., Studies of the epidemiology of adverse drug reaction. An evaluation of penicillin allergy, New Engl. J. Med., 1966, 274, 988-1002.
11. PLATT R., PREIS M., KENNEDY D. et al, Serum sickness like reactions to amoxiciline cefaclor, cephalexin and trimethoprim-sulfamethoxazol(?), J. Infect. Dis., 1988, 158, 474-476.
12. APPEL G.P., A decade of penicillin reacted acute interstitial nephritis-more questions than answers, Clin. Nephrol., 1980, 13, 151-154.
13. PETZ L.D., Immunologic reaction of human cephalosporins, Postgrad. Med. J., 1971, 47(suppl), 67-69.
14. MURPHY M.F., CHAPMAN J.F., METCALFE P. et al, Cephalosporin induced neutropenia, Br. J. Haematol., 1986, 62, 395-397.
15. ADKINSON N.F., Drug allergy, In: Allergy, Principles and Practice, Eds. Midddleton E., 1998, 86, 1212-1214.
16. LEVINE B.B., FELLNER M.J., LEVYTSKA V. et al, Penicillin allergy and the heterogeneous immune response of man to benzyl penicillin, J. Clin. Invest., 1966, 45, 1895-1899.
17. PHAM H., BALDO B.A., Beta-lactam drug allergens: fine structural recognition patterns of cephalosporin-reactive IgE antibodies, J. Mollecular Recognition, 1996, 9, 287-296.
18. HARLE D.G., BAALDO B.A., Drugs as allergens. An imuno assay for detecting IgE antibodies in the sera of subjects with penicillin allergy, Molec. Immunol., 1990, 27, 1063-1071.
19. PADOVAN E., BAUER T., TONGIO M.M. et al, Penicilloil peptides are recognized as T cell antigenic determinant in penicillin allergy, Eur. J. Immunol., 197, 27, 1303-1307.
20. GARCIA K.C., PEGANO M., STANFIELD R.L. et al, An ab T cell receptor structure at 25 A and 12 S orientation in the TCR-MHC complex, Science, 1996, 274, 209-219.
21. WELTZIEN H.U., PADOVAN E., Molecular features of penicillin allergy, J. Invest. Dermatol., 1998, 110, 203-206.
22. PATRIARCA G., D'AMBROSIO C., SCHIAVINO D., NUCERA E., Allergy to betalactams: relationship between chemical structure and antigenicity of molecules, Invest. Allergol. Clin. Immunol., 1999, 9(4), 215-221.
23. DeHAAN P., JONGE A.J.R., VERBRUGGE T., BOORSMA D.M., Three epitope specific monoclonal antibodies against the hapten penicillin, Arch. Allergy Appl. Immunol., 1985, 76, 42-46.
24. STARK B.J., EARL H.S., GROS G.N., Acute and cronic desensitization of penicilin-allergic patients using oral penicillin, J. Allergy Clin. Immunol., 1987, 79, 523-532.
25. MENDELSON L.M., RESSLER C., BOSEN J.E. et al, Routine elective penicillin allergy skin testing in children and adolescents. Study of sensitization, J. Allergy Clin. Immunol., 1984, 73, 76-81.
26. WEISS M.E., ADKINSON N.F., Immediate hypersensitivity reaction to penicillin and related antibiotics, Clin. Allergy, 1988, 515-540.
27. GOREVIC P.D., Drug allergy, In: Allergy, Edi. Kaplan A.P., Second Edition W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1997, 27, 620-642.
28. MENDELSON L.M., Adverse reactions to ß-lactam antibiotics, Immunol. Allergy Clin. North Am., 1998, 18, 745-758.
29. KISHIYAMA J.L., ADELMAN D.C., The cross reactivity and immunology of ß-lactam antibiotics, Drug Safety, 1994, 318-324.
30. ANNE S., REISMAN R.E., Risk of administering cephalosporin antibiotics to patients with histories of penicillin allergy, Ann. Allergy Asthma Immunol., 1995, 74, 167-170.
31. PUMPHREY R.S.H., DAVIS S., Under-reporting of antibiotic anaphylaxis may put patients at risk, Lancet, 1999, 353, 1157-1158.
32. SAXON A., ADELMAN D.C., PATEL A. et al, Imipemen cross reactivity with penicillin in humans, J. Allergy Clin. Immunol., 1988, 82, 213-217.

Scanned with OKEN Scanner

33. ADKINSON N.F. Jr., Immunogenicity and cross-allergenicity of aztreonam, Am. J. Med., 1990, 88, 125-155.
34. ALVAREZ J.S., SACRISTAN DEL CASTILO J.A. et al, Immediate hypersensitivity to aztreonam, Lancet, 1990, 335, 1094.
35. FERNANDEZ-RIVAS M. et al, Selective allergic reaction to clavulamic acid, J. Allergy Clin. Immunol., 1995, 95, 748-450.
36. MIDDLETON E. Jr., REISMAN R.E., Vancomycin anaphilaxis and successful desensitization and allergy, 1994, 73, 402-404.
37. EARL H.S., SULLIVAN T.J., Acute desensitization of a patient with cystic fibrosis allergic to both beta-lactam and minoglicoside. Antibiotics, J. Allergy Clin. Immunol., 1987, 79, 477-483.
38. LANDOR M., LASHINSKY A., WAXMAN J., Quinolone allergy?, Allergy Asthma Immunol., 1996, 77, 273-276.
39. CARR A., PENNY R., COOPER D.A., Allergy and desensitization to zidovudine in patients with AIDS, J. Allergy Clin. Immunol., 1993, 91, 683-685.
40. BITTLEMAN D.B., STAPLETON J., CASALE T.B., Report of succesful desensitization to itraconazole, J. Allergy Clin. Immunol., 1994, 94, 27-275.
41. BLANCA M., MAYORGA C., PEREZ E. et al, Determination of IgE antibodies to benzyl-penicilloyl determinant. A comparison between poly-l-lysine and human serum albumin as carriers, J. Immunol. Method, 1992, 153 (1-2), 99-105.
42. PATRIARCAA G., SCHIAVINO D., ROMAMO A. et al, Status of patch and other skin test in diagnosis of systemic penicillin allergy, Allergologia et Immunopathologia, 1987, 15(1), 1-5.
43. SASTRE J., QUIJANO L.D., NOVALBOS A., et al, Clinical cross-reactivity between amoxicillin and cephaproxil in patients allergic to amoxicillin and with good tolerance of penicillin, Allergy, 1996, 51(6), 383-386.
44. MIRANDA A., BLANCA M., VEGA J.M. et al, Cross-reactivity between a penicillin and a cephalosporin with a same side chain, J. Allergy Clin. Immunol., 1996, 98(3), 671-677.
45. TERRADOS S., BLANCA M., GARCIA J. et al, Nonimmediate reactions to betalactams prevalence and role of the different penicillins, Allergy, 1995, 50(7), 563-567.
46. AUDICANA M., BERNAOLA G., URRUTIA E., Allergic reaction to beta- lactams: studies in a group of patients allergic to penicillin and evaluation of cross-reactivity with cephalosporin, Allergy, 1994, 49(2), 108-113.
47. PASCUAL C., CRESPO J.F., QUIRALTE J. et al, In vitro detection of specific IgE antibodies to erithromycin, J. Allergy Clin. Immunol., 1995, 95(3), 668-671.
48. MAZUR N., GREENBERGER P.A., REGALADO J., Clindamycin hypersensitivity appears to be rare, Ann. Allergy, Asthma Immunol., 1999, 82(5), 443-445.
49. ORMELODD L.P., HORSFIELD N., Frequency and type of reactions to antituberculosis drug observations in routine treatment, Tubercle and Lung Disease, 1996, 77(1), 37-42.
50. EREL F., KARAAYVAZ M., DEVECI M., OZANGUC N., Severe anaphylaxis from rifamycin sv., Ann. Allergy, Asthma and Immunology, 1998, 81(3), 27-260.
51. ARRIZABALAGA J., CASAS A., CAMINO X. et al, The usefulness of the desensibilization of rifampin in the treatment of mycobacterial disease in patients with AIDS, Med. Clin., 1998, 111(3), 103-104.
52. DEAMER R.L., PRICHARD J.G., LOMAN G.J., Hypersensitivity and anaphilactoid reactions to ciprofloxacin, Ann. Pharmacotherapy, 1992, 26(9), 1081-1084.
53. ENCARNECION N.M., WAXMAN D., WRIGHT O., O'HANLEY P., Topical tetracycline potential for allergic reaction or bacteriol resistance, Compendium (Jamesburg N.J.), 1997, 18(4), 325-326.
54. HEIKKILA H., STUBB S., REITAMO S., A study of 72 patients with contact allergy to tioconazole, Br. J. Dermatol., 1996, 134(4), 678-680.

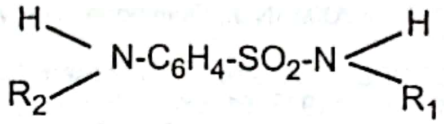
4. REACŢII ALERGICE LA SULFAMIDE

Din 1935 până în prezent au fost sintetizate mai multe mii de sulfamide dintre care au fost utilizate în terapeutică numai câteva zeci. Treptat utilizarea aces-

Scanned with OKEN Scanner

tor produşi s-a redus fiind înlocuiţi în cea mai mare parte de antibiotice. În prezent, se utilizează câţiva produşi care nu au putut fi înlocuiţi de antibiotice sau de alte tipuri de medicamente.

Sulfamidele (sulfonamidele) sunt produşi de sinteză derivaţi ai amidei acidului sulfanilic (sulfanilamida sau sulfonamida). Caracteristic acestor substanţe este legătura directă a sulfului de nucleul benzenic ca şi a grupului amino în poziţia para. Formula generală a sulfamidelor este:



Mecanismul de activare al sulfamidelor se bazează pe asemănarea structurală între aceste substanţe şi acidul paraaminobenzoic. Astfel, sulfamidele acţionează ca antagonişti competitivi ai acidului paraaminobenzoic blocând încorporarea acestuia în acidul folic component esenţial pentru creşterea microorganismelor inclusiv bacterii. Celula umană foloseşte acid folic preformat şi nu este afectată de acţiunea sulfamidelor. În afară de aceasta, sulfamidele au şi o acţiune antiinflamatorie printr-un mecanism necunoscut.

Administrate pe cale orală, sulfamidele (o parte din ele se absorb bine prin mucoasa intestinului subţire, dar şi prin mucoasa bucală, vaginală, sau prin piele) permiţând un acces rapid la celulele sistemului imun. Ajunse în plasmă, se leagă în proporţie variabilă de proteinele plasmatice şi se împrăştie aproape în toate lichidele organismelor trecând bariera hematoencefalică ca şi bariera placentară.

Metabolizarea sulfamidelor are loc la nivelul ficatului, iniţial printr-un proces primar prin acetilare şi secundar prin oxidare în sistemul citocromic. Acetilarea este crescută odată cu legarea de proteinele plasmatice. Principalul produs metabolic este sulfonamida N^4 acetilată care nu are proprietăţi antibacteriene, dar are proprietăţi antigenice şi potenţial toxic. Genetic, acetilarea lentă generează mai mulţi produşi de metabolism acetilaţi decât acetilarea normală. Dacă sistemul glutationreductază nu detoxifică aceşti metaboliţi, ei pot reacţiona cu proteinele tisulare producând complexe haptenă proteine purtătoare (1, 2). Incidenţa acetilării lente este mai crescută pentru indivizii ce prezintă reacţii de hipersensibilitate sistemice (3).

Eliminarea are loc prin urină, excreţia sulfamidelor fiind dependentă de funcţia renală.

Din punctul de vedere al eliminării (timpul de înjumătăţire), sulfamidele se împart în: sulfamide cu eliminare rapidă (timp de înjumătăţire 4-6 ore şi absorbţie rapidă), sulfamide cu eliminare mijlocie (timp de înjumătăţire 10-14 ore, absorbţie lentă), sulfamide cu activare şi eliminare lentă (timp de înjumătăţire 25-40 ore) şi sulfamide cu eliminare foarte lentă (timp de înjumătăţire 100-200 ore) (4). Este evidentă legătura dintre capacitatea de a induce reacţii alergice şi absorbţia fiecărui tip de sulfamidă. Aşa-numitele sulfamide "intestinale" cu absorbţie intestinală redusă (aproximativ 5%) au o acţiune antigenică discutabilă.

În cazul sulfamidelor, s-a demonstrat clar un răspuns în anticorpi IgE şi un răspuns celular.

Răspunsul umoral constă într-un răspuns în anticorpi IgE dirijaţi direct împotriva metabolitului N^4 sulfonamidoxyl (5). În cazul trimetoprimului, s-au putut identifica şi determinanţi antigenici (cel puţin o parte) care se găsesc în structura

Scanned with OKEN Scanner

sa. Astfel, s-au determinat prin intermediul anticorpilor de tip IgE determinanţi rezultaţi din N-acetilare sau glucuronidare (6).

În cazul sulfametoxazolului s-au demonstrat clone de limfocite T care reacţionează specific la această sulfamidă şi care nu reacţionează încrucişat cu alte tipuri de sulfamide. Este foarte posibil ca şi pentru alte tipuri de sulfamide sau grupuri de sulfamide să existe clone de limfocite T care să reacţioneze specific cu acestea.

S-a demonstrat că sulfametoxazolul este prezentat clonelor de limocite T specifice asociat cu moleculele MCH. Se pare că legarea sulfametoxazolului de moleculele MCH se face direct, necovalent fără ca celulele prezentatoare de antigen să îl proceseze şi să îl prezinte. Se măresc astfel şansele unui răspuns alergic la această sulfamidă (7).

Este foarte clar în cadrul metabolismului sulfamidelor că dacă are loc o comutare spre metabolizarea acestor substanţe prin intermediul citocromului P-450 cu formarea de derivaţi de tipul hidroxilaminei creşte riscul de producere a reacţiilor de hipersensibilitate la sulfamide (8). Polimorfismul metabolismului sulfamidelor pare să fie cel mai important factor care influenţează apariţia reacţiilor alergice la sulfamide. Un exemplu l-ar constitui inducerea unui exantem bulos de către limfocitele T de tipul CD8+ din epiderm în condiţiile unui metabolism hepatic al sulfamidelor comutat spre calea citocromului P-450 (8). În apariţia reacţiilor cutanate severe (sindrom Stevens-Johnson, necroliză toxică epidermică) contribuie într-o oarecare măsură şi fenotipul caracterizat de acetilare lentă (9). Hidroxilamina ca şi metaboliţii săi sunt responsabile de o serie de reacţii citotoxice, mai ales la nivelul limfocitelor din sîngele periferic care apar în special la pacienţii cu hipersensibilitate la sulfonamide. Acest efect citotoxic ar fi responsabil într-o oarecare măsură şi de reacţii adverse, neimune, care pot fi induse de sulfonamide (10).

Din punctul de vedere clinic, principala manifestare a hipersensibilităţii la sulfonamide o reprezintă eritemul, în cele mai multe cazuri eritemul maculopapular generalizat. Cel mai frecvent, acest eritem apare la 7-12 zile de la începerea tratamentului. Uneori acest eritem poate fi asociat cu febra. Reacţiile urticariene pot apărea ocazional, dar reacţiile anafilactice cu risc vital sunt rare, dar nu inexistente. Fără să fie o caracteristică a sulfamidelor apariţia sindromului Stevens-Johnson şi a necrolizei toxice epidermice este indusă sau asociată cu administrarea de sulfamide. Sulfamidele induc reacţii hematologice ca: trombocitopenie, neutropenie. De asemenea, sulfamidele pot fi cauza apariţiei febrei medicamentoase, a unor reacţii asemănătoare cu boala serului dar şi a unor complicaţii renale sau hepatice în special prin mecanismul toxic neimun (11).

În prezent, utilizarea sulfamidelor este mult limitată folosindu-se câţiva produşi care nu au putut fi înlocuiţi. O sulfamidă mult utilizată, de fapt o combinaţie între două sulfamide cu efecte sinergice este trimetoprimul (TMP) şi sulfametoxazolul (SMX). Proporţia între aceste medicamente este de: 80 mg trimetoprim şi 400 mg sulfametoxazol. La pacienţii internaţi, neinfectaţi HIV produce rash la nivel cutanat în aproximativ 3% din cazuri. Utilizată în cazul infecţiilor cu Pneumocystis carinii la pacienţii HIV pozitivi a condus la o incidenţă a reacţiilor alergice mult mai ridicată. TMP-SMX este o sulfamidă foarte bine absorbită în tubul digestiv, se leagă de proteinele plasmatice (TMP se leagă în proporţie de 45%, iar SMX în proporţie de 66%), difuzează foarte bine în ţesuturi şi are un timp de înjumătăţire în jur de 11 ore. Se apreciază că între 10 şi 30% din TMP

Scanned with OKEN Scanner

este metabolizat prin N^4 acetilare sau glucurono conjugare (1, 2). S-a demonstrat în cazul TMP-SMX, prezența la pacienții care au avut în antecedente o reacție de hipersensibilitate la aceste sulfamide de anticorpi specifici IgE. S-a demonstrat prezența unor clone specifice de limfocite T care pot cupla SMX în complexul major de histocompatibilitate. Foarte posibil este ca legătura să fie directă între SMX și peptidele complexului MCH. De asemenea, s-a demonstrat că SMX poate stimula celulele mononucleare din sângele periferic să producă IL-5.

În afară de capacitățile sale antigenice TMP-SMX, ca și metabolitul său SMX-hidroxy, are o capacitate citotoxică (efect direct) care a putut fi demonstrată pe celulele mononucleare din sângele periferic (1).

O altă sulfamidă, sulfairidina, care este utilizată în prezent în cazul bolilor inflamatorii ale intestinului prezintă reacții de hipersensibilitate. Incidența reacțiilor este apreciată la 2% din pacienții tratați. Dintre manifestările clinice ale reacțiilor induse de sulfamide cel mai frecvent s-au semnalat erupții cutanate maculare, asociate sau nu cu sindrom febril, sau numai febră medicamentoasă (12). Sulfasalazina, derivat al sulfapiridinei induce de asemenea reacții alergice cam în aceeași proporție cu sulfapiridina. Diagnosticul reacțiilor alergice la sulfamide se face pe baza datelor obținute din anamneză și din examenul clinic. În prezent, nici un test in vivo sau in vitro nu are o valoare diagnostică, testul de administrare progresivă este singurul valabil în prezent.

S-a încercat legarea N^4-sulfonamidoil de o moleculă de politirozină (ca moleculă carrier) și folosirea acestui compus pentru testele cutanate, sau ca determinant pentru testările in vitro. Rezultatele nu au fost suficient evaluate până în prezent necesitând numeroase studii pentru aprecierea valorii rezultatelor obținute (11). De exemplu, s-au încercat testări cutanate cu o soluție de uz intravenos de 0,2 mg/ml TMP-SMX pentru testul intradermic în cazul în care scarificarea este negativă (1).

Terapia reacțiilor alergice induse de sulfamide respectă principiile terapiei generale a reacțiilor alergice, ținându-se cont de desfășurarea fiecărui tip de reacție. O notă specială pentru cazurile de eritem polimorf, sindrom Stevens-Johnson sau necroliză toxică epidermică.

Desensibilizarea în cazul sulfamidelor este rar indicată și este periculoasă. (13). Riscul în cazul desensibilizării la sulfamide nu este numai legat de apariția unei reacții urticariene sau anafilactice în cursul desensibilizării sau la administrarea dozei terapeutice, dar și de posibilitatea de a induce un sindrom Stevens-Johnson, sau a necrozei toxice epidermice cu evoluție letală (1, 11, 14). Din aceste motive, în cazul reacțiilor alergice la sulfamide se recomandă și se practică folosirea medicamentelor de alternativă, în special când există o reacție alergică la sulfamide (fără a se efectua testări cutanate). Există substituenți și pentru efectul antibiotic ca și pentru alte efecte cum ar fi efectul antihipertensiv (14). Desensibilizarea la sulfamide este indicată în cazul pacienților HIV pozitivi, sensibilizați la sulfamide și care necesită tratament cu aceste substanțe pentru Pneumocystis carinii sau alți germeni rezistenți la alte antibiotice. În absența altei alternative s-a efectuat desensibilizarea la TMP-SMX. Aceasta s-a făcut administrând oral o doză de început de 0,00001 mg sulfametoxazol cu administrare progresivă în 7 ore până la atingerea dozei totale (13). O altă schemă de desensibilizare la TMP-SMX este propusă de Caumes și colab.(15) la pacienții hipersensibilizați la această sulfamidă și HIV pozitivi. Schema utilizată este

Scanned with OKEN Scanner

prezentată în tabelul 45. Doza terapeutică (400 mg SMX -80 mg TMP) se atinge după trei zile. Efectuată la un lot de 48 de pacienţi, schema a reuşit la 37 de cazuri. În cele 11 cazuri de nereuşită, la 8 cazuri simptomatologia a reapărut după 2 zile. Un pacient a prezentat hipotensiune şi infarct miocardic. Autorii au considerat numai un număr de 22 de reuşite în desensibilizare. Ceilalţi pacienţi (17 cazuri) din totalul de 39 de pacienţi la care s-a considerat iniţial reuşită desensibilizarea, au primit din ziua a 8-a doze mai mici decât primele doze după desensibilizare datorită reacţiilor apărute (Tabelul 46).

TABELUL 45

Administrarea profilactică a TMP-SMX pentru PCP la pacienţii HIV pozitivi (A. Muntanaro, 1998)

	TMP (mg)	SMX (mg) PO
Ziua 1		
9 am	0,8	4
11 am	1,6	8
1 pm	4	20
5 pm	8	40
Ziua 2		
9 am	16	80
3 pm	32	160
9 pm	40	200
Ziua 3		
am	80	400

Rezultate mai bune în sensul unui număr mai mare de pacienţi la care s-a reuşit desensibilizarea s-au comunicat la sulfasalazină, dar experienţa este foarte limitată şi în cursul desensibilizării au apărut reacţii de tip imediat foarte severe (14).

Administrarea progresivă *(test dosing)* are de asemenea o utilizare limitată în cazul reacţiilor alergice la sulfamide, dar rezultatele obţinute sunt superioare testărilor in vivo sau in vitro la sulfamide. Practicarea administrării progresive nu este lipsită de riscuri, mai ales apariţia reacţiilor întârziate (48-72 de ore) uneori aceste reacţii sunt greu reversibile şi foarte severe motiv pentru care este recomandabil ca testul să dureze mai multe zile. Calea de administrare este orală sau intravenoasă după următorul protocol: prima zi 1% din doza totală; a doua zi 10%, a treia zi 30% din doza totală şi doza totală în ziua a 4-a (13). Când este necesară administrarea rapidă a TMP-SMX se foloseşte administrarea intravenoasă în doze de 0,8 mg; 7,2 mg, 40 mg, 80 mg, 680 mg (luând ca bază SMX) la 20 de minute interval (16). În unele cazuri, s-au folosit protocoale de administrare progresivă (administrare orală) cu o durată de 10-26 de zile. Toate aceste protocoale au fost folosite şi la pacienţii HIV pozitivi (11) (Tabelul 47).

Sulfadiazina folosită în tratamentul toxoplasmozei la pacienţii HIV pozitivi se poate administra progresiv după următorul protocol: 1 mg, 10 mg, 100 mg, şi 1000 mg sulfadiazină la fiecare 4 ore.

Sulfasalazina folosită în bolile inflamatorii intestinale are ca principal component acidul 5-aminosalicilic legat prin gruparea azo la sulfapiridină. În cazul în care există indicaţia pentru efectuarea administrării progresive, respectiv

Scanned with OKEN Scanner

pacienţii cu un posibil episod de reacţie alergică de hipersensibilitate la sulfasalazină doza iniţială este de 1 mg în prima zi, 2 mg în ziua a doua, 4 mg în ziua a treia, până la administrarea dozei totale în a 32 -a zi (Tabelul 48).

TABELUL 46

Procedură pentru desensibilizarea la sulfadiazină (Beall G., Sanwo M., Hussain H., 1997); după Caballer H., Fernandez-Rivas M., Fraj Lazaro J., 1991)

Ziua	Dozaj
1.	5 mg urmate la 6 ore după aceea de 10 mg
2.	20 mg urmate la 6 ore după aceea de 40 mg
3.	80 mg urmate la 6 ore după aceea de 160 mg
4.	250 mg urmate la 6 ore după aceea de 500 mg
5.	750 mg urmate la 6 ore după aceea de 7 50 mg
6.	1 mg urmate la 6 ore după aceea de 1 g
7.	1 g la fiecare 8 ore
8.	1 g la fiecare 6 ore
9.	1,5 g la fiecare 6 ore
10	2 g la fiecare 6 ore
După aceea 2 g de sulfadiazină la fiecare 6 ore	

TABELUL 47

Protocol de administrare progresivă orală ambulatorie la pacienţii sensibilizaţi la TMP-SMX (Montanaro A., 1998; după Rich J.D., Sullivan T., Greineder D., 1997)

Ziua	Concentraţie SMX (mg/ml)	Volum/Doză (cc)	SMX (mg)
1.	0,00002	1, 3, 7	0,00022
2.	0,0002	1, 3, 7	0,0022
3.	0,002	1, 3, 7	0,022
4.	0,02	1, 3, 7	0,22
5.	0,2	1, 3, 7	2,2
6.	2,0	1, 3, 7	22
7.	20	1, 3, 7	220
8.	200	5, 10, 20	
9.	Şi aşa mai departe o tabletă de TMP-SMX DS pe zi; 160mg TMP-SMX 800		

Dacă apar manifestări cutanate (rash) sau febră, doza se poate reduce şi administrarea poate continua mai lent. De menţionat că o serie de simptome nealergice atribuite toxicităţii ca: greaţă, vomă, cefalee, durere abdominală sunt mai puţin influenţate de doză dar nu constituie şi nu anunţă un accident major cum ar fi sindromul Stevens-Johnson (11).

Privite în general, sulfamidele apar ca un grup foarte divers de medicamente care nu trebuie limitat numai la sulfamidele cu efecte antimicrobiene (sulfametoxazol, sulfisoxazol). Există şi alte medicamente în care se regăseşte structura sulfamidelor cum ar fi diureticele (furosemid şi hidroclorotiazidă) sau inhibitori de

Scanned with OKEN Scanner

enzime de conversie (captopril). Incidenţa reacţiilor alergice încrucişate între aceste medicamente nu este cunoscută. S-au întâlnit ambele situaţii posibile: pacienţii care au fost sensibilizaţi la un membru al acestei familii şi nu au prezentat reacţii la administrarea altui tip de sulfamide, dar şi pacienţii care au fost sensibilizaţi la mai multe tipuri de sulfamide şi prezentau reacţii alergice la alte sulfamide decât cele cu care intraseră în contact anterior (14). Este greu de apreciat incidenţa unor reacţii încrucişate între sulfamide antimicrobiene şi furosemid, dar pare foarte probabil să existe. Este de presupus că, între sulfamidele antibacteriene cu structuri chimice mai apropiate, reacţiile încrucişate să fie mai frecvente.

TABELUL 48

Administrarea progresivă cu sulfasalazină (Purdy B.H., 1984)

Ziua	Doza (mg)
1	1
2	2
3	4
4	8
5-11	10
12	20
13	40
14	80
15-21	100
22	200
23	400
24	800
25-31	1000
32 şi continuă	2000

Dapsona (diamino-difenil-sulfona). Este o sulfonă folosită în tratamentul leprei şi a unor forme de vasculită pentru efectul său antiinflamator nespecific predominent cutanat. S-a descris un sindrom de hipersensibilitate la dapsonă, entitate clinică caracterizată prin hipotensiune, erupţie papuloasă, poliadenopatie şi o hepatită mixtă cu semne biologice evidente sau cu predominenţa unui sindrom mononucleozic şi hipereozinofilic. Apariţia simptomatologiei se face în prima săptămână de tratament (17). Alţi autori consideră că simptomatologia descrisă apare mai frecvent după opt săptămâni de tratament. Dozele la care apare ar fi de 100 mg/săptămână (profilaxie antimalarică) la 100 mg/zi (vasculare). Acest sindrom se însoţeşte în multe cazuri de semne şi simptome care sugerează atingerea majorităţii organelor cum ar fi: rinite, faringite, conjunctivite (oculare), bronşite (dispnee), cefalee, vertij, vomă, greaţă, dureri abdominale, artralgii şi mialgii (18).

Evoluţia acestui sindrom este favorabilă, simptomatologia descrisă dispărând în 3-8 săptămâni de la oprirea tratamentului cu dapsonă. Există multe ipoteze fiziopatologice care încearcă să explice acest sindrom cea mai probabilă fiind stimularea limfocitelor T specifice la dapsonă sau o hipersensibilitate retard la dapsonă. Acetilarea lentă la nivelul ficatului se întâlneşte frecvent la aceşti pacienţi. Desfăşurarea sindromului este mai puţin dependentă de doza de dapsonă administrată (17).

Scanned with OKEN Scanner

Bibliografie

1. MONTANARO A., Sulfamide allergy, Immunol. Allergy Clin. North Am., 1998, 18(4), 843-850.
2. DeSHAZO R.D., KEMP S.F., Allergic reactions to drugs and biologic agents, JAMA, 1997, 278, 1895-1906.
3. RILEY R.J.. LEEDER J.S., In vitro analysis of metabolic predisposition to drug hypersensitivity reaction, Clin. Exp. Immunol., 1995, 96, 1-6.
4. DOBRESCU D., Farmacoterapie, Edit. Medicală, Bucureşti, 1989, 6, 90-91.
5. CARRINGTON D.M., EARL S.V., SULLIVAN T.J., Studies of human IgE to a sulfonamides determinant, J. Allergy Clin. Immunol., 1987, 79, 442-447.
6. PHAM N.H., BALDO B.A., MANFREDI M. et al, Fine structural specificity differences of trimethoprime allergic determinants, Clin. Exp. Allergy, 1996, 26(10), 1155-1160.
7. SCHNYDER B., MAURI-HELLWEG ., ZANNI M. et al, Direct MHC-dependent presentation of the drug sulphamethoxazole to human alpha beta T cell clones, J. Clin. Invest., 1997, 100(1), 136-141.
8. HERTL M., JUGERT F., MERK H.F., CD8+ dermal T cells from a sulphametoxazole - induced bullous exanthem proliferate in response to drug-modified liver microsomes, Br. J. Dermatol., 1995, 132, 215-220.
9. DIETRICH K., KAWAKUBO Y., RZANY B. et al, Patients with severe cutaneous drug reaction, Clin. Pharmacol. Ther., 1991 49, 13-17.
10. SHEAR N.H., SPIELBERG S.P., GRANT D.M., TANG B.K., Differences in metabolism of sulphonamides predisposing to idiosyncratic toxicity, Ann. Intern. Med., 1986, 105, 179-184.
11. DeSWARTE R.D., PATTERSON R., Drug allergy, In: Allergic diseases. Diagnosis and management, Eds. Patterson R., Grammer L.C., Greenberger P., Fifth Edition, 1997, 17, 374-376.
12. HOLGATE S.T., CRUCH M.K., Allergy, 1993, 12, 28, 1-10.
13. PATTERSON R., DeSWARTE R.D., GREENBERGER P. et al, Drug allergy and protocols for management of drug allergies, Ocean Side Publications Inc. Providence, 1995, 3, 17-20.
14. WEDNER H.J.W., Drug allergy prevention and treatment, Immunol. Clin North Am., 1991, 11(3), 679-693.
15. CAUMES E., GUERMON PREZ G., LECOMTE C. et al, Efficacy and safety of desensitization with SMX-TMP in 48 previous hypersensitive patients infected with HIV, Arch. Dermatol., 1997, 133, 465-469.
16. GREENBERGER P.A., PATTERSON R., Management drug allergy in patients with AIDS syndrome, J. Allergy Clin. Immunol., 1987, 79, 484-487.
17. RISSE L., BERNARD P., BROSSET A. et al, Syndrome d'hypersensibilité à la disulone, Ann. Dermatol. Vénérol., 1994, 121, 242-244.
18. RENOUX R., GRAS C., AUBRY P., Les effets secondaires de la dapsone à propos d'un cas d'hepatite à la disulone, Méd. Mal. Infect., 1986, 89, 496-500.

5. REACŢII ALERGICE LA ANTIINFLAMATOARE NESTEROIDE

Sub această denumire sunt grupate o serie de medicamente heterogene cu structuri chimice diferite a căror acţiune este antiinflamatoare, analgezică şi antipiretică. Principalele grupe de medicamente cuprinse sub această denumire sunt: derivaţii acidului salicilic, derivaţii de pirazolon (aminofenazonă), derivaţii de paraaminofenol (fenacetină), derivaţi ai acidului antranilic (acid mefenamic, acid flufenamic), derivaţi de indol (indometacin), derivaţi ai acidului propionic (ibuprofen) la care se adaugă tolmetinul, diclofenacul, piroxicamul etc. Cele trei tipuri de acţiuni analgezică, antipiretică şi antiinflamatoare sunt mai mult sau mai

Scanned with OKEN Scanner

puţin evidente la fiecare preparat în parte. Este de menţionat că aceste antiinflamatoare nesteroide (NSAID-*nesteroidal antiinflammatory drugs*) au o largă întrebuinţare, expunerea populaţiei la aceste medicamente este enormă, fiind probabil cele mai administrate medicamente.

Principalul component al acestei grupe de medicamente este aspirina sau acidul acetilsalicilic (AAS). A fost descoperit în 1853 de Gherhardt şi sintetizat pentru prima oară de Felix Hoffmann în 1897, iar după câţiva ani, respectiv 1902, începe să fie folosită în terapeutica umană.

Iniţial, acidul acetilsalicilic (aspirina) a fost folosită pentru proprietăţile sale antiinflamatoare, analgezice şi antipiretice. Ulterior, în ultimii 30-40 de ani, aspirina s-a folosit şi pentru proprietăţile sale de antiagregant plachetar. Din anii 1960-1970, încep să se sintetizeze cele mai multe antiinflamatoare nesteroide. Unele cu acţiune preponderentă antiinflamatorie, altele cu preponderenţă analgezică, ceea ce a dus la o creştere masivă a utilizării lor.

Administrarea pe scară largă a aspirinei şi a NSAID a permis observarea a numeroase efecte secundare ale acestor medicamente datorate structurii chimice a fiecărui medicament. În afară de acestea, s-au semnalat reacţii de tip idiosincrazic care au cuprins manifestări diverse, uneori incluzând eritemul polimorf, discrazii sanguine sau chiar hepatite. S-au semnalat şi numeroase reacţii pseudoalergice ca şi reacţii adverse (1).

5.1 Astmul indus de aspirină

În 1902, Fernand Widal descrie asocierea între intoleranţă la aspirină, polipoză nazală şi astm sever. Această asociere numită triada Widal a fost iniţial contestată ca entitate clinică, datorită faptului că există la aceşti pacienţi perioade refractare de toleranţă la aspirină (2). În 1968, Semter (4), descriind triada Widal, semnalează rolul rinitei alături de polipoza nazală. Ulterior, s-a demonstrat că atât aspirina, cât şi NSAID, pot induce simptome ca: spasm laringian şi bronhospasm la pacienţii care prezintă rinosinuzite şi astm. Apariţia acestor simptome este dependentă de doze, dozele mici de aspirină şi NSAID nu induc asemenea reacţii. Aceste reacţii, predominent respiratorii, induse de aspirină şi NSAID au primit denumiri diverse: intoleranţă la aspirină, idio-sincrazie la aspirină, pseudoreacţie la aspirină sau chiar sensibilitate la aspirină (1).

În 1995, Sezelik descrie mecanismul de producere a acestor reacţii respectiv inhibarea ciclooxigenazei şi devierea metabolismului prostaglandinic, ceea ce duce la formarea unui nou concept respectiv de *"astm indus de aspirină"* (AIA) (2, 3).

Astfel, conceptul de AIA desemnează o boală inflamatorie agresivă a mucoasei (respiratorii) combinate cu apariţia simptomelor de astm sau rinită la ingestia de aspirină sau de cele mai multe medicamente din grupa antiinflamatoarelor nesteroide (3). Trebuie subliniat faptul că un pacient cu AIA nu se deosebeşte cu nimic de un pacient cu simptome astmatice similare decât prin reacţia la aspirină sau la celelalte NSAID (1).

Din punctul de vedere clinic, simptomele de rinită sunt primele care apar după vârsta de 30 de ani, de obicei după o infecţie virală. Evoluează mai multe luni sub forma unei congestii nazale cronice cu rinoree ajungându-se chiar la

Scanned with OKEN Scanner

anosmie. Examenul ORL evidenţiază prezenţa polipozei nazale. După o perioadă de mai multe luni sau ani apare reacţia la aspirină. Până atunci, pacientul prezintă un astm nealergic cu rinosinuzită nealergică şi polipi nazali. Pacientul prezintă de obicei şi mai multe episoade de infecţii virale ale tractului respirator fără alte complicaţii. După ultimul episod, inflamaţia devine persistentă, transformându-se în rinosinuzită cronică. Administrarea de aspirină sau alt NSAID duce la apariţia după 2-3 ore a unei crize de astm severe, rar fatale. Într-un studiu efectuat pe pacienţii astmatici care au necesitat tratament de urgenţă şi ventilaţie mecanică, 25% au avut sensibiliate la aspirină (AIA). Criza este acompaniată de rinoree accentuată, congestia conjunctivelor, edem periorbital, şi uneori eritem la nivelul capului şi gâtului. Se poate evidenţia o creştere a eozinofilelor sanguine ca şi o eozinofilie la nivelul mucoasei nazale şi bronşice. S-a semnalat frecvent apariţia unei opacifieri a uneia sau mai multor sinusuri paranazale care progresează cu progresia bolii ajungându-se la o pansinuzită ca urmare a inflamaţiei mucoasei sinuzale. În general, inflamaţia bronşică este limitată la nivelul căilor aeriene superioare, dar ulterior se extinde şi la nivelul bronşiilor care întreţine bronhospasmul, necesitând corticoterapie prelungită, ajungându-se chiar la corticodependenţă.

Mecanismul patogen de producere a AIA. Iniţial, s-a considerat că inducerea de către aspirină a manifestărilor respiratorii s-ar datora unui mecanism alergic. Apariţia bruscă, în crize a bronhospasmului ca şi reuşita unor desensibilizări la aspirină au constituit argumente pentru această ipoteză. Dar imposibilitatea de a evidenţia anticorpi specifici în cazul AIA sau a altor manifestări imune a făcut ca să se caute alt mecanism pentru AIA. În prezent, se acceptă ipoteza ciclooxigenazei (COX) propusă iniţial de Szczeklik şi ulterior de Lee (5).

Conform acestei teorii, rolul central în producerea AIS îl are ciclooxigenaza. Această enzimă este sub forma a două izoenzime COX-1 şi COX-2 codificate de două gene distincte, COX-1 este o formă constitutivă fiind răspândită în majoritatea celulelor, iar COX-2 apare în cursul inflamaţiei. Ambele enzime se găsesc în epiteliul respirator în mod normal. Determinarea acestor enzime în epiteliul bronşic prin lavaj bronhoalveolar a evidenţiat aceleaşi valori la pacienţii astmatici, cu sau fără AIA. De asemenea, până în prezent, nu s-a demonstrat nici o modificare sau alterare a moleculelor de COX-1 şi COX-2 la pacienţii cu AIA faţă de cei cu alte tipuri de astm.

Aspirina şi NSAID se leagă de COX-1 şi COX-2 producând blocarea acestor enzime şi, implicit, absenţa metaboliţilor care rezultă în urma activităţii acestor enzime, inclusiv prostaglandina E2 (PGE_2) cu efect bronhodilatator şi vasodilatator. Nu numai absenţa efectului bronhodilatator al PGE_2 este important, dar şi efectul acestei prostaglandine asupra 5-lipoxigenazei. Alte efecte ale PGE_2 sunt: previne distrugerea granulelor cu mediatori din mastocite, inhibă transmisia colinergică care poate fi dereglată de infecţii virale. Absenţa PGE_2 duce la creşterea activităţii 5-lipoxigenazei comutând metabolizarea acidului arahidonic pe calea 5-lipoxigenazei. În acest fel, crescând activitatea 5-lipoxigenazei, creşte sinteza de leucotriene. În sprijinul ideii de deviere a metabolismului acidului arahidonic spre sinteza de leucotriene şi nu spre prostaglandine s-a demonstrat că pacienţii cu AIA prezintă în urină valori de 2 până la 10 ori mai mari de leucotrienă E_4 (LTE_4) decât pacienţii astmatici fără AIA, chiar dacă determinarea se face la 6 ore de la atacul de astm (6). Aceasta se asociază cu scăderea rapidă în urină a tromboxanului B şi a produşilor metabolizaţi de COX la pacienţii cu

Scanned with OKEN Scanner

astm indus de aspirină. Aceeaşi creştere a LTE_4 se întâlneşte în celulele obţinute prin lavaj bronşic în cazul pacienţilor cu astm indus de aspirină (7).

Leucotriena C_4 (LTC_4) are un efect puternic bronhoconstrictor care în mare parte poate să explice criza de bronhospasm fiind totodată un bronhoconstrictor comun la toţi astmaticii. Există un polimorfism în structura sintetazei LTC_4. Astfel s-a descoperit că o regiune a sintetazei LTC_4 are o structură variabilă care este codificată de o serie de gene alele. Pacienţii cu AIA au o expresie crescută a ARNr sintetazei pentru LTC_4 în eozinofilele sanguine producând o transcripţie crescută a alelelor ce codifică regiunea variabilă a LTC sintetazei (8, 9).

Aceasta ar putea fi una dintre excepţiile pentru inducerea astmului de către aspirină numai la o subpopulaţie de pacienţi astmatici. În afară de aceste modificări ale metabolismului arahidonic la pacienţii cu AIA atunci când se administrează aspirină (în timpul administrării controlate) are loc o creştere a nivelului seric al triptazei şi histaminei, ceea ce dovedeşte implicarea histaminei în acest tip de astm. Există o serie de observaţii ale practicii clinice care pot fi folosite ca argumente pentru această ipoteză. Astfel, administrarea de PGE_2 sau de medicamente antileucotrienice poate reduce intensitatea crizei de bronhospasm induse de aspirină. Sau administrarea de antagonişti ai receptorului de leucotrienă (montelukast 10 mg) rezultatele fiind bune atât în astmul clasic, cât şi în cel indus de aspirină. În unele cazuri, pacienţii cu AIA şi trataţi cu Zafirlukast au prezentat sindrom Churg-Strauss (3).

În cazul premedicaţiei cu antihistaminice se reduce semnificativ conjunctivita, rinoreea, dar nu bronhospasmul (1, 3).

Un rol patogen important îl are şi inflamaţia cronică a căilor respiratorii cu eozinofilie, distrucţii epiteliale, producţie de citokine inflamatorii şi exprimarea de molecule de adeziune. În lavajul bronhoalveolar s-a pus în evidenţă în cantităţi mari proteina cationică eozinofilică după administrarea de aspirină. Tot la pacienţii cu AIA s-au pus în evidenţă cantităţi crescute de IL-5 cu rol în recrutarea, activarea, maturarea eozinofilelor (3).

Incidenţa astmului indus de aspirină sau de alte antiinflamatoare nesteroide diferă în funcţie de stabilirea diagnosticului. Astfel, dacă se iau în consideraţie numai istoricul relatat de pacient, incidenţa este mai mică de 10% dacă pacienţii au peste 10 ani, dacă se ia în considerare testul de provocare (sau administrare progresivă, foarte rar recomandat), incidenţa este de 10-20%. La subpopulaţia de pacienţi astmatici care prezintă şi rinosinuzită sau polipoză nazală, fără istoric pozitiv de astm indus de aspirină, prevalenţa la executarea testului de administrare progresivă este de 30-40%. La pacienţii adulţi astmatici cu istoric pozitiv pentru aspirină şi alte NSAID, testul de administrare progresivă se confirmă între 60 şi 97% din cazuri (1, 10, 11). La copii sub 10 ani, incidenţa este mult mai scăzută decât la adulţi depinzând şi de frecvenţa utilizării aspirinei şi NSAID.

Alte studii prezintă următoarele date (intoleranţă la aspirină în populaţia sănătoasă 0,3% (prin discuţii); 1,4% la cei cu rinită alergică; 4% la astmatici; între 8 şi 20% la realizarea testului de provocare orală; 6% în caz de polipoză ; între 14 şi 23% în caz de efectuare a testului de provocare (12).

Diagnosticul astmului indus de aspirină sau NSAID se stabileşte în cele mai multe cazuri pe datele obţinute din istoric. Se evidenţiază legătura temporală care trebuie să existe între administrarea aspirinei sau NSAID şi apariţia crizei de astm semnele însoţitoare ale crizei la un pacient astmatic cu polipoză nazală (polipoză nazo-sinuzală bilaterală). În cele mai multe cazuri, aceste date sunt

Scanned with OKEN Scanner

suficiente. Testele cutanate nu au valoare pentru detectarea apariţiei astmului indus de aspirină sau NSAID. De asemenea, nici un test in vitro nu are nici o valoare. Singurul test cu valoare diagnostică rămâne testul administrării progresive. Efectuarea acestui test presupune un risc apreciabil pentru pacient în cursul efectuării testului putând să apară crize de astm deosebit de severe. De obicei, aceste reacţii se tratează în unităţi de terapie intensivă. Din aceste motive, raportul risc/beneficiu trebuie foarte bine calculat. Un test de diagnostic folosit la pacienţii cu AIA este CAST *(cellular antigen stimulation test-* test de stimulare antigenică celulară). Este un test in vitro care constă în punerea în contact a bazofilelor pacientului cu IL-3 şi antigen care măsoară sulfidoleucotrienele eliberate de novo printr-un test imunoenzimatic. Sensibilitatea testului este de 60-80% în timp ce specificitatea este de 70-100%. Testul necesită condiţii de cultură deosebite şi nu a intrat până în prezent în practica uzuală curentă (26). Testul administrării progresive orale se execută cînd există o indicaţie certă în acest sens. Sunt cîteva reguli de cunoscut înainte de începerea testului. Astfel, pacientul nu trebuie să prezinte traheobronşite (iritative) deoarece în aceste cazuri răspunsul la aspirină este mult mai sever. Administrarea orală sau prin inhalaţie a corticosteroizilor, a bronhodilatatoarelor orale, a teofilinei, nu este necesar să fie întreruptă dacă sunt absolut necesare pacientului. Reacţiile respiratorii ale aspirinei şi NSAID sunt mult mai puţin influenţate de aceste medicamente. Se opreşte administrarea anticolinergicelor, antihistaminicelor, cromoglicatului ca şi a beta-blocanţilor. Reacţiile respiratorii pot apărea după 1-24 de ore de la începerea administrării. Există o perioadă refractară de 2-5 zile de la reacţia respiratorie indusă de aspirină în care pacientul tolerează aspirina.

O schemă pentru administrarea progresivă a aspirinei presupune administrarea în prima zi a uneia sau a două doze de placebo cu urmărirea stării clinice şi măsurarea volumelor respiratorii. Administrarea propriu-zisă începe a doua zi prin administrarea unei doze iniţiale de 15 mg sau 30 mg de aspirină în funcţie de istoricul pacientului. O doză de 30 mg de aspirină provoacă la foarte puţini pacienţi reacţie bronhospastică. Alte scheme de administrare progresivă propun ca doză iniţială 3 mg cu creştere progresivă la 30 mg. După atingerea dozei de 30 mg se administrează 60 mg, 100 mg, 150 mg, 325 mg, 650 mg la interval de 3 ore. Dacă este cazul, schema poate fi individualizată. Uneori se introduc în schemă şi doze placebo. Cele mai multe reacţii s-au întâlnit la dozele de 325 şi 650 mg. De menţionat că reacţiile pot să apară şi la un interval de 3-6 ore de la ultima doză. Din acest motiv, se administrează maxim trei doze pe zi. Testul administrării progresive se face numai în unităţi cu acces la secţii de terapie intensivă (1, 13). Se mai foloseşte pentru diagnostic administrarea pe cale respiratorie sau nazală a unor preparate care conţin aspirină legată de lizină. Acestea eliberează acest compus la nivelul mucoasei bronşice şi respiratorii putându-se aprecia sensibilitatea la aspirină sau NSAID. Testul are sensibilitate şi specificitate discutabilă.

Tratamentul astmului indus de aspirină şi NSAID presupune tratamentul general al unei reacţii astmatice sau al unei reacţii astmatice severe.

O menţiune pentru utilizarea hemisuccinatului de hidrocortizon (sodic) care poate produce reacţie bronhospastică la pacienţii cu astm indus de aspirină.

Alte mijloace terapeutice presupun prevenirea acestor reacţii pentru care se utilizează atât terapia medicamentoasă, cât şi procedeul de administrare progresivă şi desensibilizare. Deşi paradoxal, datorită faptului că nu este o reacţie

Scanned with OKEN Scanner

mediată IgE sau nu este reacţie alergică, s-a folosit tehnica desensibilizării la aspirină şi NSAID şi chiar s-au prezentat cazuri în care acest procedeu a reuşit. Termenul de desensibilizare este în acest caz impropriu, nefiind vorba despre reacţii alergice. Oricum, acest procedeu rămâne unul de excepţie, care se execută numai după o analiză detaliată a raportului risc/beneficiu. Riscul de a declanşa o reacţie alergică în timpul aplicării acestui procedeu este foarte mare.

Desensibilizarea la aspirină şi NSAID este necesară la pacienţii cu AIA şi afecţiuni respiratorii sau pentru administrarea aspirinei ca anticoagulant plachetar. Sau se poate indica desensibilizarea la aspirină la pacienţii fără istoric pozitiv la aspirină, dar cu polipoză nazală şi astm şi corticodependentă. De menţionat că pacienţii cu astm alergic clar, mediat IgE şi fără polipoză nazală au o incidenţă redusă în dezvoltarea astmului indus de aspirină. Procedeul propriu-zis de desensibilizare este asemănător cu administrarea progresivă. Doza iniţială este aceeaşi, intervalul între doze este de 3 ore. Administrarea de doze orale se face până la atingerea dozei de 650 mg aspirină. Desensibilizarea poate dura nedefinit dacă se administrează aspirina continuu. Întreruperea administrării face ca persistenţa stării de toleranţă să fie de 2-5 zile. O desensibilizare completă pentru aspirină ar conferi toleranţă şi pentru alte NSAID (15). Numărul de desensibilizări reuşite la aspirină şi alte NSAID variază de la autor la autor existând puţine studii în acest sens.

Ca medicaţie preventivă s-au folosit medicamente care afectează diverse nivele ale metabolismului leucotrienelor: 2 leuconcil diminuă şi congestia nazală în afară de acţiunea asupra bronhiilor. În general, nu există suficientă experienţă clinică în utilizarea acestor medicamente.

Dintre medicamentele mai cunoscute, salbutamolul (beta-2-adrenergic) pare să aibă un efect protector asupra crizei de astm induse de aspirină şi NSAID. Rinita cronică eozinofilică este greu de tratat, dar rezultate bune s-au obţinut după administrarea nazală de Fluticasone (3).

Reactivitatea încrucişată. Ca regulă generală, orice medicament care inhibă in vitro ciclooxigenaza (COX) poate reacţiona încrucişat cu acidul acetilsalicilic şi alte NSAID. Dintre antiinflamatoarele nesteroide care induc mai frecvent bronhospasmul şi interacţionează încrucişat cu acidul acetilsalicilic sunt: indometacin, piroxicam, sulindac, tolmetin, ibuprofen, naproxen, fenoprofen, meclofenamat, acid mefenamic, diflunizal, ketoprofen, diclofenac. Reactivitatea încrucişată cu acidul acetilsalicilic se realizează la doze mici, in vivo, şi se manifestă atât în cazul producerii bronhospasmului, cât şi al desensibilizării.

O notă aparte face acetaminofenul şi solsalatul care in vivo sunt foarte slabi inhibitori de COX. Iniţial, s-a considerat că acetaminofenul nu reacţionează încrucişat cu acidul acetilsalicilic sau cu alţi membri ai NSAID. Studiile efectuate în acest sens foloseau doze de sub 650 mg de acetaminofen. Ulterior, s-a demonstrat că dozele de peste 1000 mg de acetaminofen induc în cursul aministrării progresive, crize de astm în proporţie de 1 din 3 pacienţi (14). Din acest motiv, utilizarea acetaminofenului ca medicament de alternativă la pacienţii cu AIA trebuie făcută cu multă prudenţă şi la doze ce nu depăşesc 500 de mg. Reacţiile induse de acetaminofen sunt însă mai blânde decât ale altor NSAID (1, 16, 17) .

Ca şi acetaminofenul, salsalatul are o acţiune de inhibare a COX, fiind totodată şi un antiinflamator eficace. Mai multe studii au evidenţiat faptul că acţiunea sa bronhospastică la pacienţii cu AIA se manifestă în special la doze mari respectiv peste 2 g şi nu la toţi pacienţii cu AIA.

Scanned with OKEN Scanner

În afară de grupul NSAID, există și alte substanțe chimice folosite în alimentație care pot induce crize de bronhospasm la pacienții cu AIA. Printre acestea sunt: tartrazina, coloranții alimentari azotați și neazotați, sulfiții și chiar hemisuccinat de hidrocortizon.

Există opinii conform cărora aceste substanțe pot induce la pacienții sensibilizați la aspirină crize de astm sau rinită. Alte studii consideră improbabilă reactivitatea încrucișată între acidul acetilsalicilic și aceste substanțe mai ales că acești coloranți par să nu fie inhibitori de COX. Tartrazina nu a inhibat COX in vitro și nu a prezentat reactivitatea încrucișată cu NSAID. Testele la pacienți cu AIA la care s-a administrat tartrazină în doze de 25-50 mg au arătat că numai 6 pacienți din 150 cu AIA au prezentat modificări ale probelor respiratorii. Aceste rezultate nu au mai fost reproduse la repetarea testului (1, 18, 19).

Aceleași opinii pro și contra se întâlnesc și în cazul metabisulfitului de potasiu.

În cazul hemisuccinatului de hidrocortizon s-au semnalat apariția de crize de astm sau angioedem după administrarea sa intravenoasă. Frigenbaum și colab. (21) au evidențiat că unul din 45 de pacienți cu AIA pot reacționa prin criză de bronhospasm și angioedem la administrarea de hemisuccinat de hidrocortizon administrat intravenos. Cu toate acestea, nu se poate vorbi (și nu s-a demonstrat cert) o sensibilitate încrucișată între NSAID și hemisuccinat de hidrocortizon la pacienții cu AIA. În unele cazuri, radicalul "succinat" poate acționa ca haptenă determinând apariția de anticorpi de tip IgE (1, 20, 21).

Manifestări cutanate la pacienţii cu sensibilitate la aspirină. Practica din clinică a condus la observația că o mică proporție din pacienții cu urticarie cronică idiopatică sunt sensibili la aspirină în sensul că la administrarea acesteia sau a NSAID are loc o exacerbare a erupției urticariene cu sau fără apariția de angioedem. Oprirea tratamentului cu acid acetilsalicilic sau cu alt NSAID duce la limitarea puseului acut fără însă a influența evoluția în general a urticariei cronice (1, 22). Nu există nici un test in vivo sau in vitro care să certifice diagnosticul de reacție urticariană indusă de aspirină la pacienții cu sensibilitate la aspirină. Și în acest caz, testul administrării progresive rămîne singurul test cu valoare diagnostică acceptabilă. În general, testul se execută în aceleași condiții ca în cazul administrării aspirinei sau NSAID la pacienții astmatici. Ca regulă generală, antihistaminicele nu se opresc în timpul testului dacă este necesară administrarea lor continuă fiind de preferat ca testul să se efectueze în perioade de remisiune ale sindromului urticarian. Desensibilizarea la aspirină sau la alte medicamente din grupa NSAID nu a avut rezultate foarte bune ceea ce face să fie rar indicată (1, 23).

În prezent, se apreciază că pentru pacienții cu urticarie cronică aproximativ 20-30% din pacienți prezintă exacerbarea simptomelor urticariene la administrarea de acid acetilsalicilic sau NSAID.

Tartrazina sau alți coloranți alimentari pot avea o acțiune incertă sau oarecum greu de stabilit asupra exacerbării puseului de urticarie cronică la pacienții care prezintă această afecțiune. De exemplu, un studiu făcut de Stevenson și colab. (24) pe 19 pacienți care prezentau în istoric suspiciunea că puseele urticariene ar fi exacerbate de tartrazină, numai un singur pacient a prezentat simptome de urticarie la administrarea a 25 mg tartrazină. La repetarea testului, dar cu administrare de aspirină, pacientul nu a avut nici o reacție la 650 mg de aspirină. Se pare că, totuși, tartrazina poate induce în foarte rare cazuri urticarie

Scanned with OKEN Scanner

la pacienţii cu sensibilitate la aspirină, dar nu se poate spune că nu există o sensibilitate încrucişată între aspirină şi tartrazină la pacienţii cu urticarie cronică indusă de aspirină.

5.2 Reacţii alergice la aspirină şi NSAID la indivizii normali

În afară de reacţiile pe care le provoacă la o mică parte din pacienţii astmatici şi urticarieni, aspirina ca şi alte antiinflamatoare nesteroide poate induce reacţii alergice de tip I. Pacienţii care prezintă reacţii anafilactice la aspirină sau NSAID, în general, nu prezintă polipoză nazală sau astm. Există mai multe argumente în sprijinul acestei observaţii. Astfel, aceşti pacienţi reacţionează de regulă numai la aspirină sau la unul dintre medicamentele NSAID şi nu reacţionează încrucişat cu întreaga clasă; reacţia apare după 1-2 expuneri la medicamentul respectiv, sugerând hipersensibilizarea, există o sensibilizare automată datorată unor anticorpi IgE identificaţi (testul RAST) ceea ce permite efectuarea testelor cutanate. Din punctul de vedere clinic, aspirina şi NSAID induc reacţii anafilactice cu diverse grade de severitate, inclusiv şoc anafilactic (23).

De asemenea, reacţiile urticariene sunt mai frecvente, cu diverse grade de severitate, de la câteva placarde până la urticarie generalizată, însoţită sau nu de angioedem. La aceste simptome clinice, se adaugă meningita aseptică, infiltrat pulmonar ca şi febră, eozinofilie. La aceste ultime simptome, reactivitatea încrucişată este foarte rar întâlnită sau chiar absentă. Procedeele de desensibilizare şi de administrare progresivă au avut rezultate mult mai bune decât la pacienţii AIA. Desensibilizarea se efectuează atunci când există indicaţii bine justificate cu doze iniţiale de 15 mg acetilsalicilic atunci când simptomele clinice sunt de tip urticarian şi de 3 mg când simptomele sunt de tip anafilactic. Dozele se dublează la fiecare 30 de minute până la atingerea dozei terapeutice. Schema de desensibilizare se poate individualiza în funcţie de pacienţi. Există riscul apariţiei în cursul desensibilizării a reacţiilor urticariene sau anafilactice. Pentru alte medicamente cuprinse în grupa NSAID, se poate folosi o schemă de desensibilizare generală. Mai mulţi autori au semnalat rezultate bune şi durabile la desensibilizare.

Testele cutanate efectuate la medicamente din grupa NSAID trebuie însă interpretate cu multă prudenţă datorită efectului iritant al acestor substanţe asupra pielii.

Faptul că s-au descoperit anticorpi de tip IgE dirijaţi împotriva acidului o-metil salicilic (metoda RAST) atrage atenţia asupra reacţiilor alergice la metaboliţii aspirinei şi a NSAID. Este interesant faptul că aceşti anticorpi au fost evidenţiaţi şi la un procent din pacienţii cu AIA dar se pare, fără semnificaţie clinică (1, 7, 25).

Reacţiile încrucişate de tip IgE între aspirină şi ceilalţi membri ai NSAID sunt extrem de rare, aproape inexistente fiind o caracteristică a anafilaxiei indusă de aspirină. De asemenea, reacţiile încrucişate între subgrupele de medicamente care formează grupa NSAID sunt extrem de rare ţinând cont de structura chimică destul de diversă a acestor medicamente. Dar reacţiile încrucişate între membrii aceleiaşi subgrupe din cadrul NSAID sunt mult mai frecvente. O serie de studii

Scanned with OKEN Scanner

au căutat să evidenţieze prevalenţa reacţiilor alergice la aspirină sau NSAID. Un studiu în acest sens evidenţiază faptul că din 266 de pacienţi cu reacţii anafilactice induse de medicamente diverse 27 dintre aceştia primiseră antiinflamatorii nesteroide (27, 28).

Experienţa noastră, deşi nu avem date exacte ne face să apreciem o prevalenţă mult mai mare a reacţiilor alergice la NSAID şi aspirină cu existenţa unor cazuri cu sfârşit letal chiar dacă aceste cazuri nu au fost bine documentate. Riscul de sensibilizare este mare la pacienţii la care se administrează ocazional aceste medicamente. Riscul de sensibilizare este însă mult mai mare la pacienţii care primesc aceste medicamente pe perioade lungi de timp.

Bibliografie

1. STEVENSON D.D., Adverse reaction to nonsteroidal antiinflammatory drugs, Immunol. Allergy Clin. North Am., 1998, 18(4), 773-798.
2. SONNEVILLE A., Asthme à l'aspirine, Allergie et immunologie, 1998, 30 (4), 117-119.
3. SZCZEKLIK A., STEVENSON D.D., Aspirin induced asthma advances in pathogenesis and management, Ann. Intern. Med., 1968, 68, 975-982.
4. SEMTER M., BEERS R. Jr., Intolerance to aspirin. Clinical studies and consideration of its pathogenesis, Ann. Intern. Med., 1968, 68, 975-982.
5. LEE T.H., Mechanism of bronhospasm in aspirin sensitive asthma, Am. Rev. Resp. Dis., 1993, 148, 1442-1447.
6. CRISTIE P.E., TAGARI P., FORD HUTCHINSON A.W. et al, Urinary leukotriene E4 concentrations increase after aspirin chalange in AIA subject, Am. Rev. Resp. Dis., 191, 143, 1025-1030.
7. PRADALIER A., VINCENT D., Aspirine allergie ou intolérance, Rev. Méd. Interne, 2000, 21 (suppl.1), 75-82.
8. SANAK M., SIMON U.-H., SZEZEKLIK A., Leucotriene C4 synthase promoter polimorphism and risk of aspirin induced asthma, Lancet, 1997, 350, 1599-1600.
9. SZCZEKLINK A., SERWONSKA M., Inhibition of idiosyncratic reactions to aspirin in asthmatic patients by clemastine, Thorax, 1979, 34, 654-660.
10. GIRALDO B., BUMENTHAL N.N., SPINK W.W., Aspirin intolerance and asthma. A clinical and immunological study, Ann. Intern. Med., 1969, 71, 479-484.
11. WEBER R.W., HOFFMAN M., RAINE M. et al., Incidence of bronchoconstriction due to aspirin azo-dyes, non azo-dyes and preservatives in a population of perennial asthmatis, J. Allergy Clin. Immunol., 1979, 64, 32-40.
12. VERVOLET D., PRADAL M., L'allergie médicamenteuse, Paris, Arnette, 1989, 147-152.
13. STEVENSON D.D., SIMON R.A., Sensitivity to aspirin and NSAID, In: Middleton E. Jr., Reed C.E., Ellis E.F. et al, Allergy, Principles and Practice, 4-th Edition, St. Louis, CU Mosby, 1993, 1747-1749.
14. ASERO R., Risk factor for aminoacetophen and nimesulide intolerance in patients with induced skin disorders, Ann. Allergy Asthma Immunology, 1999, 182 (6), 564-568.
15. PATTERSON R., GRAMMER L.C., GREENBERGER P.A., Allergic diseases, diagnosis and management, Fifth Edition, Lippincott-Raven, Philadelphia, 1997, 378-382.
16. HENOCHOWICZ S., Acetaminophen-induced asthma in a patient with aspirin idiosyncrasy, Immunol. Allergy Practice, 1986, 60, 43-46.
17. SETTIPANE R.A., STEVENSON D.D., Cross sensitivity with acetaminophen in aspirin sensitive asthmatic, J. Allergy Clin. Immunol., 1989, 84, 26-31.
18. GERBER J.G., PAYNE N.A., OELZ O. et al, Tartrazine and the prostaglandin system, J. Allergy Clin. Immunol., 1979, 63, 289-292.
19. STEVENSON D.D., Oral challenge aspirin, NSAID, tartrazine and sulphit, Allergy Proceedings, 1984, 5, 111-115.
20. DAYANI B.M., SLIMAN N.A., SHUBAIR K.S., Bronchospasm caused by intravenous hydrocortisone sodium succinate (solu-cortef) in aspirin sensitive asthmatics, J. Allergy Clin. Immunol., 1981, 68, 201-206.
21. FRIGENBAUM B.A., STEVENSON D.D., SIMON R.A., Lack of cross-sensitivity to i.v. hidrocorti-

Scanned with OKEN Scanner

sone in aspirine sensitive subject with asthma, J. Allergy Clin. Immunol., 1995, 96, 545-550.
22. STEVENSON D.D., Diagnosis prevention and treatment of adverse reaction to aspirin and NSAID, J. Allergy Clin. Immunol., 1984, 74, 617-621.
23. MATHINSON D.A., LAMRY W.R., STEVENSON D.D., Aspirin in chronic urticaria and/or angioedema studies of sensitivity and desensitization, J. Allergy Clin. Immunol., 1982, 69, 125-131.
24. STEVENSON D.D., SIMON R.A., LUMRY W.R. et al, Adverse reaction to tartrazine, J. Allergy Clin. Immunol., 1986, 78, 182-187.
25. ZHU D.X., ZHAO J.L., MO L., LI N.L., Drug allergy identification and characterization of IgE reactivities to aspirin and related compounds, J. Invest. Allergol. Clin. Immunol, 1997, 7(3), 160-168.
26. RUBOTA Y., IMAYAMA, THOSHITANI A., Sulfidoleucotriene release test (cast) in hypersensitivity to nonsteroidal antiinflammatory drugs, Int. Arch. Allergy Immunol., 1997, 114, 361-366.
27. STROM B.L., CARSON J.L., MORSE M.L. et al, The effect of indication on hypersensitivity reactions associated with zomepirac sodium and other nonsteroidal antiinflammatory drugs, Arthritis Rheum., 1987, 30, 1142-1148.
28. KEMP S.F., LOCKEY R.F., WOLF B.L., LIBERMAN P., Anaphilaxis a review of 266 cases, Arch. Intern. Med., 1995 155, 1749-1754.

6. REACŢII ALERGICE LA ANESTEZICE

6.1 Anestezice locale

Medicamentele din această grupă au capacitatea de a acționa direct asupra terminațiilor nervoase periferice din țesuturi blocând reversibil formarea și transmiterea influxului nervos, ceea ce are ca rezultat dispariția sau diminuarea sensibilității în zona respectivă. Secundar, anestezicele locale pot produce și paralizie musculară.

Mecanismul general de acțiune constă în blocarea canalelor sodice ale membranelor. Gradul de blocare a canalelor sodice, și implicit acțiunea generală a anestezicelor locale depinde de mai mulți factori dintre care concentrația reprezintă unul dintre cele mai importante. Durata efectului anestezic este direct proporțională cu capacitatea fiecărui anestezic local de a se lega de proteinele plasmatice.

Structura chimică a anestezicelor locale cuprinde trei porțiuni: un capăt lipofilic, respectiv o grupare aromatică, un lanț intermediar și o grupare hidrofilă respectiv o grupare amino. În funcție de structura lanțului intermediar care poate fi lanț intermediar de tip ester (ester benzoat) sau lanț intermediar de tip amidă (grupare amidică) există două categorii de anestezice. Prima categorie este a anestezicelor locale de tip ester din care fac parte: procaina, tetracaina, ametocaina, benzocaina, cocaina, cloroprocaina, propazacaina.

Din a doua grupă cu lanț intermediar tip amidă fac parte: bupivacaina, etidocaina, lidocaina (xilina), mepivacaina, prilocaina. Mai există și alte structuri cu utilizare redusă, cum ar fi: pramoxina, diclonina, fenacaina cu diverse tipuri de lanțuri intermediare (Tabelul 49).

În general, datorită grupului aminic, aceste substanțe sunt insolubile în lipide. Ca medicamente se folosesc sărurile acestora (clorhidrații) care sunt

hidrosolubili. Introduse în organism sunt metabolizate de către enzimele microzomale din ficat și eliminate în cea mai mare parte prin urină sub forma a diverși metaboliți.

Urmărirea reacțiilor alergice la această grupă de substanțe trebuie să țină seama de câteva aspecte: prezența deosebit de mare a reacțiilor pseudoalergice, posibilitatea ca această grupă de substanțe să dezvolte toate tipurile de reacții de hipersensibilitate (Coombs și Gell) și posibilitatea ca substanțele folosite la stabilirea (conservarea) soluțiilor terapeutice cu aceste substanțe să inducă reacții alergice.

TABELUL 49

Clasificarea anestezicelor locale (De Swarte R.D., 1997)

Esteri ai acidului benzoic (grupa I)
Benzocaina
Butamben (Butesin)
Cloroprocaina (Nesacaina)
Cocaina
Procaina (Novocaina)
Proparacaina
Tetracaina (Pontocaina)
Amide sau structuri amestecate (grupa II)
Bupivacaina (Marcaina)**
Etidoocaina (Duranest)**
Lidocaina (Xylocaina)**
Mepivacaina (Carbocaina)**
Prilocaina (Citanest)**
Dibucaina (Nupercaina)**
Paramoxina (Tronothane)*
Dyclonina (Dyclone)*
Antihistaminice*

*Agenți
**Conține structura de amidă

Reacțiile neimunologice induse de anestezice locale. Aceste reacții pot fi grupate în trei categorii: reacții care apar la administrarea de anestezice locale, dar nelegate de structura acestora (reacții vasovagale); reacții toxice dependente de doză și reacții de tip idiosincrazic (1).

Reacțiile vasovagale însoțesc frecvent administrarea anestezicelor locale mai ales la pacienții cu personalități nevrotice și mai ales dacă au suferit un accident alergic sau tot o reacție vagală în antecedente. Frecvent, ținând seama de contextul în care se administrează aceste anestezice locale (săli de operație pentru mici intervenții, cabinete stomatologice) se însoțesc de teamă, anxietate, crize isterice sau isteroide, lipotimii, adevărate sau mimate, eritem sau paloare facială, dispnee indusă sau transpirații. Multe dintre aceste simptome mimează în aparență șocul anafilactic ceea ce face uneori să se administreze nejustificat adrenalină, cu consecințe cardiovasculare reale.

Scanned with OKEN Scanner

Simptomatologia toxică este dependentă de doză. La administrarea dozelor mari de anestezice locale sau dacă se administrează intravenos apar simptome neurologice ca: agitaţie, tremurături, tulburări de vorbire, accidente vasculare, cefalee. Se adaugă o serie de simptome cardiace tahicardie, hipotensiune, sincopă. În multe cazuri, simptomatologie vasovagală se suprapune atât peste simptomatologia toxică cât şi peste simptomatologia de tip idiosincrazic (1).

Reacţiile de tip idiosincrazic la anestezice locale sau de tip intoleranţă par frecvente, dar este aproape imposibil de apreciat incidenţa exactă datorită dificultăţii de a separa aceste reacţii de reacţiile vagale. De obicei diagnosticul acestui tip de reacţie se face prin excludere. Pot avea diverse manifestări clinice de la simplu eritem facial la stări lipotimice. Reacţiile alergice mediate IgE la anestezice locale cuprind toate cele patru tipuri de reacţii după clasificarea Coombs şi Gell. În cazul anesteziceior locale se poate face foarte greu diferenţa între reacţiile alergice propriu-zise şi alte tipuri de reacţii cu mecanisme diferite care apar la administrarea acestor substanţe.

Reacţiile imunologice induse de anestezice locale. Reacţiile de tip I la anestezice locale au fost clar demonstrate prin mai multe tipuri de probe. În primul rând, experimental prin intermediul probei Prausnitz-Küstner care evidenţiază posibilitatea de transmitere a alergiei la anestezice locale prin intermediul serului, respectiv a anticorpilor prezenţi în ser. Mai exact, s-au pus în evidenţă anticorpi anti-IgE specifici prin tehnica RAST (1, 2). S-au pus în evidenţă şi clone de limfocite T care reacţionează specific cu xilina (3). Din punctul de vedere clinic, reacţia de hipersensibilitate la xilină de tip I se manifestă prin simptomatologia tipică acestui tip de reacţie: prurit, urticarie, eritem, angioedem, wheezing, spasm laringian, bronhoconstricţie. Apare clar faptul că anestezicele locale prezintă reacţii de hipersensibilitate de tip I la administrare atunci când organismul este sensibilizat anterior. Dar se apreciază că aceste reacţii de hipersensibilitate de tip I se întâlnesc într-o proporţie redusă de cel mult 1% din totalul reacţiilor atribuite anesteziceior locale (4).

Există însă o serie de aspecte legate de practica din clinică ce pot fi catalogate drept paradoxale. Astfel există foarte multe studii în care se semnalează numeroase cazuri de pacienţi alergici la anestezice locale, extrem de tipice pentru o reacţie de tip I, extrem de convingătoare, dar cu unele teste in vitro sau in vivo pozitive şi altele negative. Aceste cazuri, fiind greu încadrabile atât în reacţiile alergice (tip I tipice), cât şi în reacţiile pseudoalergice. Este însă foarte adevărat că rezultatele testelor cutanate au o foarte mare relativitate, mult mai mare ca în cazul altor medicamente.

Un alt exemplu îl constituie reactivitatea încrucişată. Regula generală este că între anestezicele locale din prima grupă (esteri ai acidului benzoic) există o certă reactivitate încrucişată între toţi membrii, dar nu există reactivitate încrucişată cu membrii grupei a doua (grupa amidică). De asemenea, anestezicele din grupa a doua nu prezintă reactivitate încrucişată între ele şi sunt mai puţin sensibilizante (5). S-au prezentat cazuri când acelaşi pacient prezintă reacţii clinice şi la xilină şi la prilocaină teste pozitive intradermice (concentraţie 1/1000), dar tolerează bupivacaina (1).

S-au întâlnit cazuri când un pacient a prezentat istoric pozitiv la xilină (urticarie, bronhospasm), dar cu teste pozitive nu numai la xilină, dar şi la mepivacaină, prilocaină şi procaină (administrare intradermică) (6).

Scanned with OKEN Scanner

Într-un alt studiu s-a putut reproduce reacția urticariană la administrarea xilinei și mepivacainei fără să se poată evidenția anticorpi IgE specifici prin RAST (7).

În multe cazuri, s-au pus în evidență teste cutanate pozitive fără ca să se evidențieze anticorpi specifici prin tehnici radioimunologice (1).

Desigur toate aceste aspecte se pot întâlni și în cazul reacțiilor alergice la medicamente, dar cu o frecvență mult mai redusă decât în cazul anesteziceior locale. Rămâne cert faptul că o proporție mult mai mică din aceste reacții (sub 1%) au ca mecanism patogen reacția de hipersensibilitate de tip I.

S-a demonstrat că molecule de anestezice locale care sunt molecule cu dimensiuni mici se pot cupla cu proteine ajutătoare formând o moleculă care poate declanșa un răspuns imun (8). Pe de altă parte, s-a demonstrat că xilina prin acțiune directă asupra bazofilelor și a leucocitelor sanguine inhibă eliberarea de histamină atât IgE dependentă, cât și IgE independentă în special prin blocarea influxului de calciu.

Se cunoaște faptul că xilina inhibă desfășurarea normală a unui test cutanat dacă este administrată intradermic pe aceeași suprafață cutanată. Acest fapt poate conduce la concluzia că anestezicele locale din cauza acestui efect nu pot acționa direct pe mastocite și bazofile. Astfel, ar pune sub semnul întrebării existența unor reacții adevărate anafilactoide și ar explica într-o oarecare măsură de ce reacțiile produse de anestezice locale nemediate IgE sunt foarte greu reproductibile (8).

În afară de manifestări clinice pentru reacțiile de hipersensibilitate de tip I, administrarea anesteziceior locale produce reacții de hipersensibilitate de tip III cu manifestări clinice corespunzătoare. Astfel s-au semnalat cazuri când administrarea periarticulară de xilină a produs dispnee, cianoză și hipotensiune, scăderea complementului seric, creșterea histaminei serice fără să se evidențieze anticorpi IgE. Manifestările descrise au fost atribuite complexelor imune circulante induse de administrarea xilinei (9). După administrarea de bupivacaină la pacienți care aveau anticorpi antinucleari prezenți s-a semnalat prezența unui sindrom urticarian cu consum masiv de C4. De asemenea s-a observat că unii pacienți au prezentat după administrarea de xilină, la aproximativ 3 zile, trombocitopenii masive și anticorpi anti-xilină de tip IgA (4).

Reacția de hipersensibilitate întârziată se întâlnește teoretic la ambele grupe de anestezice locale, dar predomină net la prima grupă de anestezice locale (clasa esteri). Frecvența mare a reacțiilor pentru grupa esteri este dată de metabolizarea lor cu formarea de acid para-aminobenzoic care ulterior este hidroxilat de pseudocolinesteraza serică. Acidul para-aminobenzoic (PABA) este o substanță cu grad mare de antigenicitate și poate reacționa încrucișat cu o multitudine de substanțe cu structură chimică asemănătoare. Din același motiv, membrii grupării ester prezintă un grad mare de reactivitate încrucișată, ceea ce nu se întâlnește la grupa amidică. Teoretic, pacienții sensibilizați la PABA pot reacționa încrucișat cu membrii ambelor grupe numai când există grupul metil parabenzen în structura acestora.

S-au descris reacții de hipersensibilitate întârziată și la grupul amidic, respectiv reacții la xilină și la bupivacaină, dar acestea sunt extrem de rare. Ca forme clinice, s-au semnalat dermite de contact sau eritem polimorf. Testele cutanate (patch-testul) au o valoare diagnostică mult mai mare în aceste cazuri decât testele cutanate (prick, ID). Prin intermediul patch-testului s-a putut studia

Scanned with OKEN Scanner

reactivitatea şi incidenţa extrem de mare la grupul ester şi extrem de rară, practic nulă, la grupul amidic (1, 10).

În afară de reacţiile alergice ce apar la anestezicele locale (substanţă bază), s-au semnalat reacţii alergice la o serie de stabilizatori (conservanţi utilizaţi în preparatele comerciale) mai ales în cazul anestezicelor locale.

Dintre aceste substanţe, cele mai importante sunt: paraben metabisulfitul de sodiu, acetonă sodium bisulfit, acesta din urmă fiind adăugat procainei.

Se consideră, deşi este mai greu de demonstrat, că aceste substanţe adjuvante pot induce toate cele patru tipuri de reacţii de hipersensibilitate.

Parabenul se prezintă sub forma de metil-paraben sau sub forma de propil-paraben, având o structură asemănătoare cu PABA, ceea ce face să prezinte numeroase reacţii încrucişate ca şi PABA. În afară de anestezicele locale, parabenul intră în componenţa unor preparate ca: antibiotice, corticosteroizi, diuretice, substanţe de contrast, vitamine, insulină, heparină, chimioterapice, cosmetice, alimente (11). Reacţiile alergice tip IgE sunt mai rare decât reacţiile cutanate, apărând însă independent de acestea (1).

Un studiu care a urmărit rolul acestor substanţe în alergia indusă de anestezice a fost realizat administrând intravenos la 200 de pacienţi prilocaină cu metilparaben şi ulterior prilocaină fără metilparaben. La 100 de pacienţi la care s-a administrat prilocaină + metilparaben pentru anestezie regională 17 au prezentat eritem şi papule în zona de anestezie un timp. La celălalt lot de 100 de pacienţi care au primit numai prilocaină, aceste simptome au apărut numai în 4 cazuri. Autorii consideră că diferenţa între aceste două loturi este dată de activitatea metilparabenului. De menţionat că testele cutanate cu ambele tipuri de preparate nu a avut rezultate concludente (12).

Sulfiţii sunt utilizaţi ca agenţi antioxidanţi în diverse tipuri de preparate, inclusiv anestezice locale, care conţin şi vasoconstrictoare. Bisulfitul şi metabisulfitul sunt folosiţi în vinificaţie prevenind degradarea şi modificările de culoare ale vinului. Sulfiţii par să prezinte mai frecvent reacţii de hipersensibilitate de tip I decât parabenzenul. S-au semnalat cazuri de reacţii anafilactice severe, cu sfîrşit letal ca şi reacţii de tipul sindromului urticarian, angioedem sau bronhospasm. Aceste cazuri au fost confirmate prin teste cutanate sau prin teste de transfer efectuate la maimuţă (13).

Există însă şi numeroase reacţii anafilactoide la sulfiţi care nu au fost confirmate prin teste cutanate.

Capacitatea de reacţie încrucişată a sulfiţilor este greu de apreciat. Se cunoaşte însă că pacienţii cu astm sever, sensibili la nivele crescute de SO_2 atmosferic, fac crize de astm la administrarea de sulfiţi (1). Sulfiţii pot induce atât reacţii de hipersensibilitate adevărate, cât şi reacţii anafilactoide. Într-un număr limitat de cazuri, se poate stabili diferenţa prin intermediul testelor cutanate efectuate atât la anestezicul respectiv, cât şi la sulfiţi făcându-se diferenţa între o reacţie de hipersensibilitate adevărată indusă de anestezice locale sau sulfiţi. În cazul reacţiilor anafilactoide se pot încerca numai teste de provocare (sau de administrare progresivă) cu fiecare din cele două substanţe administrate separat (1).

Diagnostic. Diagnosticul reacţiilor alergice la anestezice locale se bazează pe elementele generale ale diagnosticului alergiei la medicamente. Diagnosticul are o notă de particularitate datorată faptului că reacţiile alergice adevărate sunt estompate de numeroase alte tipuri de reacţie unele relativ severe care însoţesc

Scanned with OKEN Scanner

administrarea acestor substanţe. În acest context, urmărirea unor date care să sugereze o reacţie de hipersensibilitate adevărată, respectiv contactul sensibilizant anterior, legătura temporală între administrare şi apariţia reacţiei, modul de desfăşurare a reacţiei devine foarte greu de realizat.

Testările cutanate la anestezice locale prezintă, de asemenea, un grad mult mai mare de relativitate decât alte medicamente. Unul dintre motive îl reprezintă reacţiile fals-pozitive apreciate între 10 şi 30% care pot să apară datorită caracterului iritant al acestor substanţe mai ales când se utilizează diluţia 1/10 din soluţia de 1% sub care se prezintă uzual în formă comercială multe anestezice locale. Diluţia de 1/100 din soluţia 1% din anestezicele respective administrată subcutan pare mai fidelă în unele cazuri dar în alte cazuri poate da reacţii fals negative, din aceste motive această ultimă diluţie se foloseşte ca primă doză în testul administrării progresive (1). Numai prick-testul se foloseşte cu anestezicul nediluat. Cele mai multe testări pozitive prin prick-test se obţin la xilină simplă, urmate de prilocaină simplă şi mepivacaină. Astfel, din 90 de pacienţi cu istoric pozitiv pentru anestezice locale 34 au prezentat teste cutanate pozitive la xilină. La lotul martor, respectiv 45 de pacienţi investigaţi, testarea a fost pozitivă la 7 pacienţi (15).

Date noi, importante atât pentru diagnostic, cât şi din punctul de vedere al readministrării anesteziculuí se obţin prin intermediul testului de administrare progresivă.

Un protocol frecvent utilizat este următorul:

- obţinerea datelor din istoricul pacientului despre reacţiile anterioare;
- determinarea anesteziculuí local care trebuie să fie folosit; este necesar să nu conţină adrenalină;
- administrarea la 15-20 de minute interval a următoarelor doze;
- prick-test din anestezicul nediluat;
- dacă este negativ, se administrează subcutan 0,1 ml diluţie 1/100;
- dacă nu există nici o reacţie, se injectează 0,1 ml diluţie 1/10 subcutan;
- dacă nu există reacţie, se injectează 0,1 ml din anestezicul nediluat, subcutan;
- dacă nu există reacţie, se injectează 1 ml şi apoi 2 ml din anestezicul local, subcutan (de fapt doza terapeutică);
- se recomandă ca după administrarea anesteziculuí local să se informeze medicul stomatolog printr-o "scrisoare" în care se menţionează că pacientul a primit 3 ml din anestezicul testat şi că la această doză nu a prezentat nici o reacţie şi că nu există risc la readministrare. Această recomandare de a i se efectua anestezicul respectiv are valoare numai în următoarele zile, săptămâni sau luni, după care indicaţia devine relativă deoarece pot interveni alţi factori (sensibilizări încrucişate).

Efectuarea acestui protocol cu anestezice preparate comerciale care ulterior vor fi folosite de medicul chirurg sau stomatolog, preparate care conţin atât anestezic, cât şi stabilizatori, nu au nici o importanţă pentru rezultatul final: posibilitatea de administrare a preparatului respectiv. Problema se pune în cazul unui test pozitiv când este necesar să cunoaştem dacă reacţia este la preparatul de bază sau la aditivi în vederea modului de schimbare a preparatului folosit. Procedeul prezentat mai sus nu este lipsit de riscuri. De asemenea, trebuie ca medicul care execută testul să dispună de o experienţă deosebită în vederea interpretării corecte a leziunilor rezultate din administrarea cutanată a unor substanţe iritante, dar şi a reacţiilor generale care pot să apară ţinând cont de anxi-

Scanned with OKEN Scanner

etatea pacientului. Un exemplu în acest sens îl oferă datele unui studiu care a urmărit 249 de pacienţi cu istoric pozitiv la reacţii la anestezice locale: xilină şi prilocainã, în special, şi care semnalează 9 pacienţi cu sfârşit letal (15, 16).

Alt studiu efectuat recent care a urmărit 386 de pacienţi care au prezentat o serie de reacţii la aministrarea de anestezice locale ca: pierderea bruscă a stării de conştienţă (20% din cazuri), reacţii de tip urticarian (44% din cazuri), tahicardie şi aritmii (14%) ca şi alte reacţii: cefalee, vertij, simptome respiratorii, parestezii. Dintre aceştia, 13 pacienţi au prezentat teste pozitive cutanate (10 prick-test pozitiv, 3 cazuri administrare subcutană). La testul administrării progresive 8 pacienţi au prezentat reacţii, dar au continuat testul. În final, toţi pacienţii au primit anestezie fără reacţii notabile (17).

Există şi studii cu rezultate mai bune. Astfel, un număr de 28 de pacienţi cu istoric pozitiv la anestezicele locale, cu prick-test pozitiv şi protocol de administrare progresivă reuşit au fost examinaţi după 3 ani. După această perioadă, din 19 pacienţi reexpuşi la aceleaşi anestezice locale la care au prezentat iniţial reacţie, numai 2 au prezentat aceeaşi reacţie ca la prima administrare. Este însă greu de apreciat dacă rezultatul se datoreşte faptului că administrarea progresivă a crescut toleranţa sau iniţial au fost reacţii anafilactoide nereproductibile (20).

Testele in vitro utilizate cum ar fi testul RAST au o utilizare limitată deoarece în puţine cazuri se pot decela anticorpi specifici IgE deci este o alergie adevărată. Mai mult, în unele cazuri de teste cutanate pozitive, testul RAST a fost negativ. De exemplu, urmărindu-se 54 de pacienţi (3 pacienţi cu răspuns pozitiv la administrarea progresivă), testul RAST a fost negativ în toate cazurile. În acest studiu, martorul pozitiv a fost procaina pentru grupa ester şi orticaina pentru grupa amidică (18). Un alt test folosit a fost testul de eliberare a histaminei. Pe un număr de 30 de pacienţi cu suspiciune de alergie la anestezice locale au fost depistaţi 5 pacienţi alergici la unul sau mai multe anestezice locale. Testul de eliberare a histaminei a fost pozitiv la 11 pacienţi. Nici acest test nu pare să concorde cu celelalte teste sau cu evoluţia clinică.

Testul de transformare limfoblastică utilizat în cazul alergiei la anestezice locale are de asemenea o valoare limitată, dar prezintă avantajul că se execută numai pe probe de sânge.

Un test de transformare limfoblastică negativ dă o oarecare siguranţă (eventual limitată) pentru executarea testelor cutanate, mai ales când se încearcă testul administrării progresive.

Patch-testul a fost utilizat în special în reacţiile de contact. S-a utilizat patch-testul la PABA datorită frecvenţei mari la anestezicele locale în grupa ester. În cazul PABA rezultatele par satisfăcătoare. Utilizarea patch-testului în cazul grupei amidice a evidenţiat că între membrii acestei grupe reacţiile încrucişate sunt extrem de rare, practic nule (1).

În cazul reacţiilor fixe la xilină utilizarea patch-testului pe porţiuni de piele sănătoasă nu a evidenţiat nici o reacţie. Utilizarea patch-testului la pacienţii cu antecedente de reacţii la anestezice locale (de tipul urticariei, angioedemului, eritemelor diverse) nu a evidenţiat rezultate satisfăcătoare valoarea sa fiind oarecum limitată. Terapia reacţiilor induse de anestezice locale cuprinde în afară de terapia simptomatică specifică fiecărui tip de reacţie două posibilităţi: administrarea progresivă şi medicaţia de alternativă. Procedeele de desensibilizare sunt extrem de rar indicate chiar şi atunci când există certitudinea unei reacţii alergice adevărate (12, 19).

Scanned with OKEN Scanner

Administrarea medicației alternative trebuie în primul rând să țină seama de reacțiile încrucișate care există între aceste substanțe. Astfel în cazul grupei amidice se poate substitui un membru cu un alt membru, dar în cadrul grupei ester nu se indică acest mod de substituire datorită reacțiilor încrucișate care există între acești membri. În cazul în care nu se cunoaște agentul care a produs reacția se poate încerca prick-testul și apoi un test de administrare progresivă la un anestezic local amidic mai puțin utilizat cu riscul corespunzător legat de hazard. În unele cazuri se poate încerca înaintea protocolului de administrare progresivă, o doză - două de placebo pentru a testa reacțiile psihomotorii pe care eventual le-ar prezenta pacientul (20).

Alte medicamente de alternativă pentru anestezice locale ar fi difenhidramina antihistaminic dar și cu proprietăți de anestezic local. Poate fi folosită în cazul efectuării unei suturi (având o durată de acțiune mică) dar nu pentru anestezie dentară. Sau se poate folosi diclonina (hidrocloride) care are o structură diferită, atât de grupa ester, cât și de grupa amidică ca anestezic local în anestezia căilor aeriene (1). Se mai poate folosi în cazurile extrem de rare de pacienți alergici la ambele grupe de anestezice locale, opiacee sau anestezice generale.

6.2 Anestezice generale

Spre deosebire de reacțiile care apar în cursul anesteziei locale reacțiile care apar la administrarea anesteziceloor cu acțiune generală sunt de cele mai multe ori reacții de hipersensibilitate mediate IgE. S-a putut demonstra că după administrarea unor medicamente ca: barbiturice, narcotice, ketamine, propanidid, relaxante musculare, au apărut anticorpi IgE specifici, eliberare de histamină cu creșterea nivelului seric, degranularea mastocitelor produsă in vitro de aceste substanțe, teste de transfer pozitive ca și creșterea incidenței la aceste reacții pentru pacienții sensibilizați anterior. La unele medicamente s-a constatat și o eliberare directă de histamină (21).

Incidența apariției reacțiilor alergice la anestezice generale este apreciată la 1 la 6000 de cazuri cu o mortalitate de 6% (22). Alte studii mai recente indică un accident la 4600 de anestezii generale (23).

În țările în care este folosit tiopentalul și tioamilatul reprezintă un agent major de inducere a reacțiilor alergice din cursul anesteziei generale apreciindu-se incidența de o reacție la 14.000 -30.000 de injecții. Althesinul și propanidinul prezintă reacții de 1 la 150 până la 1000 de injecții (21, 23). Se apreciază că relaxantele musculare produc în jur de 70% din totalul reacțiilor alergice produse în cursul anesteziei generale dintre acestea mixametonium (succinil colină) produce în jur de 43% din reacții alergice (24).

Blocantele neuromusculare sunt împărțite în două grupe: depolarizante (succinilcolina) și nedepolarizante sau competitive (pancuronium, gallamină, tubocurarina, vecunium).

Ambele tipuri de blocante neuromusculare pot da reacții generalizate alergice, pacienții putând fi sensibilizați la ambele tipuri sau numai la un singur tip de substanțe.

Reacțiile alergice apărute la aceste tipuri de substanțe se datorează în special prezenței în structura lor a unui ion cuaternar sau terțiar de amoniu, ca epi-

Scanned with OKEN Scanner

top putând astfel induce uşor un răspuns IgE specific. Deşi mai mulţi neuroblocanţi musculari pot acţiona direct pe membrana bazofilelor eliberând histamina şi producând reacţii anafilactice importanţa clinică a acestor reacţii este insignifiantă. Reacţiile severe care apar la aceste substanţe sunt în cea mai mare parte datorate unui mecanism IgE (5, 25).

Prezenţa ionilor cuaternari şi terţiari de amoniu în structura acestor substanţe face să existe numeroase reacţii încrucişate cu alte medicamente din grupa blocantelor neuromusculare care conţin aceşti ioni. Totodată aceşti ioni apar în compoziţia a numeroase medicamente, alimente, cosmetice, dezinfectante. Este important de cunoscut faptul că mulţi pacienţi devin sensibilizaţi la aceste substanţe pe cale nemedicamentoasă şi pot prezenta reacţii alergice severe la administrarea de blocanţi neuromusculari cu ocazia unei intervenţii chirurgicale. În acest caz istoricul bolnavului nu poate aduce date importante pentru diagnostic (5). Atopia pare să fie un factor de risc pentru apariţia reacţiilor induse de blocante neuromusculare (26). Există o predominenţă în apariţia acestor reacţii la femei fiind atribuită sensibilizarea prin intermediul cosmeticelor (5).

Diagnosticul reacţiilor alergice la anestezice generale se bazează pe datele clasice obţinute din istoric, testări cutanate şi teste in vitro. În cazul anesteziceloor generale, datele din istoric sunt de obicei sumare, reacţia declanşându-se în timpul anesteziei generale. Practic este foarte greu de a detecta şi evalua reacţiile alergice care apar în cursul anesteziei generale datorită utilizării unei medicaţii cu multiple medicamente. Se poate observa în cursul anesteziei colapsul vascular, obstrucţia aeriană şi eventual cianoza. Din acest motiv, şi din dorinţa de a stabili rapid şi cu exactitate dacă este vorba de o reacţie alergică sau nu se efectuează o serie de investigaţii cum ar fi: dozarea histaminei plasmatice, triptazei serice, leucotrienei E4, metil-histamina urinară. Toate aceste teste care, până în prezent, nu se ridică la valoarea testelor cutanate pot sugera, sau stabili când sunt concordante între ele, că este o reacţie alergică fără însă să ofere date despre natura alergenului, respectiv a anesteziculuiadministrat. La distanţă de accidentul alergic (4-6 săptămâni) se poate executa dozarea imunogiobulinelor E specifice, testul de activare a bazofilelor, dozajul leucotrienei C_4 (23).

În cele mai multe cazuri, mai ales dacă reacţiile alergice care apar în cursul anesteziei generale sunt de intensitate medie se preferă tratamentul acestora cu mijloace clasice, adrenalină, antihistaminice, cortizon, bronholitice, fără a se încerca stabilirea agentului care a indus reacţia respectivă.

În alte cazuri, se incriminează blocanţii neuromusculari care induc după mai multe statistici cele mai multe reacţii alergice.

După accidentul alergic din cursul anesteziei generale se poate încerca după o perioadă de timp de câteva săptămâni efectuarea testelor cutanate pentru stabilirea agentului inductor, mai ales dacă la aceşti pacienţi se pune problema unei noi intervenţii chirurgicale.

Testele cutanate se pot efectua la majoritatea anesteziceloor generale, dar cea mai mare valoare diagnostică şi predictivă o au la succinil-colină. Prick-testul efectuat la blocanţii neuromusculari se face cu substanţe nediluate (25).

Alte concentraţii maximale pentru teste cutanate recomandate sunt: d-tubocurarina 300 micrograme/ml; pancuronium 200 micrograme/ml; succinilcolina 200 micrograme/ml; tiopental sodic 2,5 micrograme/ml.

Testele cutanate, respectiv prick-testul pare să prezinte o valoare diagnostică bună. Astfel, într-un studiu efectuat pe 27 de pacienţi care au prezentat

Scanned with OKEN Scanner

reacţii în cursul anesteziei generale prick-testul efectuat ulterior a fost pozitiv în 13 cazuri, respectiv tiobarbiturice în 5 cazuri, musculorelaxante în 6 cazuri şi antibiotice în 2 cazuri. La readministrarea anesteziceIor, din 3 pacienţi cu teste negative cutanate, unul a prezentat aritmie. Un pacient cu prick-test pozitiv la care s-a administrat medicaţie protectoare cu prednison şi antihistaminice a prezentat urticarie şi angioedem imediat după încheierea anesteziei generale (27). Într-un alt studiu, din 8 pacienţi cu reacţii în timpul anesteziei generale ca: şoc anafilactic 1, bronhospasm izolat 2, urticarie generalizată fără alte semne 4, urticarie generalizată + bronhospasm 1, testele cutanate (prick-test) cu substanţele cu care s-a realizat anestezia au fost pozitive în 5 cazuri (23). Testele cutanate au o valoare incertă în cazul anesteziceIor volatile sau a opiaceelor. De asemenea, pentru o serie de simptome minore care apar în cursul anesteziei generale, eritem generalizat, sau numai facial, discrete plăci urticariene, testele cutanate au o valoare redusă (29).

Se recomandă ca după un accident alergic în cursul anesteziei generale să se facă un bilanţ complet alergologic mai ales atunci când se pune problema unei reintervenţii chirurgicale. Valoarea predictivă a acestui bilanţ este dependentă de valoarea predictivă a fiecărui test inclus în bilanţ. Din 15 cazuri cu bilanţ negativ după un accident alergic în cursul anesteziei generale, readministrarea anesteziei generale într-un interval în medie de 8 luni de la primul accident, s-a semnalat un singur incident minor (28).

După succinilcolină, tiopentalul pare să realizeze cele mai multe reacţii alergice între anestezice, de obicei reacţii generalizate. La pacienţii cu acest tip de reacţii în majoritatea cazurilor testarea cutanată, adminsitrarea intradermală de 0,25 mg/ml este pozitivă. RAST pentru detectarea anticorpilor IgE specifici la tiopental dă rezultate concordante cu testele cutanate. Valoarea predictivă a testelor cutanate şi RAST efectuată cu tiopental este incertă (30, 31).

Opiaceele pot induce reacţii alergice atât prin mecanism direct asupra bazofilelor, cât şi prin mecanism mediat IgE, mecanismul principal este însă cel direct. Reacţiile sunt moderate, autolimitante, fiind caracterizate prin prurit, urticarie, şi mai rar uşoară hipotensiune.

Testarea cutanată cu morfină, codeină şi derivaţii lor nu este recomandată deoarece aceste substanţe acţionează direct asupra mastocitelor cutanate, producând eliberarea de histamină, apărând astfel un număr mare de reacţii falspozitive. Se poate folosi în cazul opiaceelor numai administrarea progresivă în administrare subcutană. Doza iniţială este de 0,1 mg care, în absenţa reacţiei pozitive, este crescută la 0,5 mg, 1 mg, 2 mg şi 4 mg la intervale de 15 minute. În caz de reacţie pozitivă se reduc dozele sau se întrerupe testul. Reactivitatea încrucişată între diverşi derivaţi ai morfinei şi codeinei este greu de apreciat mai ales atunci când este vorba despre eliberarea directă de histamină (14). Din această cauză, tratamentul reacţiilor alergice apărute în cursul anesteziei generale este o terapie simptomatică, iar în cazuri extreme, de susţinere a funcţiilor vitale care în marea majoritate a cazurilor sunt deja asistate. Este foarte greu în cursul anesteziei generale să se poată stabili care este agentul cauzal şi, chiar dacă se stabileşte, este foarte greu de scos pacientul de sub influenţa lui. Practic, modul de conducere al unei reacţii alergice apărute în cursul anesteziei generale este dependent de starea (funcţiile vitale) pacientului anesteziat. Respiraţia şi circulaţia asistată, necesare anesteziei generale, pot reduce riscul unei desfăşurări necontrolate a unui şoc anafilactic apărut în cursul anesteziei generale, dar nu exclude în totalitate riscul unei evoluţii letale.

Scanned with OKEN Scanner

La pacienţii care au prezentat o reacţie alergică în cursul anesteziei generale este necesar să se ia o serie de măsuri care să prevină reacţiile alergice la o următoare anestezie generală. În general desensibilizarea la anestezice generale nu se practică, deoarece chiar dacă s-ar reuşi desensibilizarea, aceste medicamente nu se pot administra imediat pentru susţinerea stării de toleranţă.

În cazul reacţiilor alergice la unele anestezice se pot administra ca alternativă anestezicele volatile sau se poate face dacă procedeul chirurgical o permite, o anestezie regională. În cazul blocantelor neuromusculare care prezintă numeroase sensibilizări şi reacţii încrucişate se poate încerca desensibilizarea cu rezultate acceptabile. Acest procedeu se execută în caz de istoric pozitiv, teste cutanate pozitive şi lipsa de medicaţie de alternativă (25).

În cazul opiaceelor, dacă administrarea este absolut necesară, se recomandă să se selecţioneze cel puţin alt derivat şi nu cel care a provocat iniţial reacţia. Mai sigur este ca opiaceele să fie substituite cu pentazolină sau cu fentanil care au o acţiune redusă directă asupra mastocitelor (14).

În cazurile mai puţin certe (istoric incert, teste negative sau îndoielnice) se poate utiliza o premedicaţie cu prednison şi antihistaminice asemănătoare cu premedicaţia administrată în cazul reacţiilor alergice la substanţele de contrast (27).

Bibliografie

1. SOTO-AGUILAR M.C., de SHAZO R.D., DAWSON E.S. et al, Approach to the patient with suspected local anaesthetic sensitivity, Immunol. Allergy Clin. North Am., 1998, 18(4), 851-865.
2. HOLTI G., HOOD F.J.C., An anaphilactoid reaction to lignocaine, Dental Pract., 1965, 15, 294-301.
3. ZANNI M.P., MAURI-HELLWEG D., BRANDER C. et al, Characterization of lidocaine specific T cells, J. Immunol., 1997, 158 (3), 1139-1148.
4. SCHATZ M., FUNG D.D.L., Anaphilactic and anaphilactoid reaction due to anaesthetic agents, Clin. Rev. Allergy, 1986, 4, 215-220.
5. DeSWARTE D., PATTERSON R., Drug allergy, In: Allergic diseases diagnosis and management, Eds. Patterson R., Grammer L.C., Greenberger P., Fifth Edition, Lippincott - Raven Publishers, Philadelphia, 1997, 17, 385-387.
6. SENG G.F., KRAUS K., CARTWRIGHT G. et al, Confirmed allergic reaction to amide local anesthetic, General Density, 1996, 44, 52-55.
7. CUESTA-HERRANZ J., de los HERAS M., FERNANDEZ M., Alergic reaction caused by local anesthetic agents belonging to the amide group, J. Allergy Clin. Immunol., 1997, 99, 427-431.
8. YAHAGY H., SANKAWA H., HAITO H. et al, Effect of lidocaine on histamine release and Ca^{+2} mobilization from mast cells and basophils, ACTA Anesthesiol. Scand., 1996, 40, 1138-1142.
9. TANNENBAUM H., RUDDY S., SCHUR P.H., Acute anaphilaxis associated with serum complement depletion, J. Alergy Clin. Immunol., 1995, 56, 126-231.
10. HARDWICK N., KING C.M., Contact allergy to lidocaine with cross reactions to bupivacaine, Contact Dermatitis, 1994, 30, 245-250.
11. NAGEL J.E., FUSCALDO J.T., FIREMAN P.P., Paraben allergy, JAMA, 1977, 237, 1594-1598.
12. KAJIMOTO Y., ROSENBERG M.E., KYTTA J. et al, Anaphilactoid skin reaction after i.v. regional anaesthesia using 0,5% prilocaine with or without preservative.
13. YANG W.H., PURCHASE B.C.R., ROVINGTON R.N., Positive skin test and Prausnitz-Küstner reaction in metabisulfite-sensitive subject, J. Allergy Clin. Immunol., 1986, 78, 443-446.
14. PATTERSON R., DeSWARTE R.D., GREENBERGER P.A., GRAMMER L.C., Drug allergy and protocols for management of drug allergy, Allergy Proc., 1994, 15, 239-244.
15. HODGSON T.A., SHIRLAW P.J., CHALLACOMBE S.J., Skin testing after anaphilactoid reaction to dental local anesthetics, Oral Surg., Oral Med., Oral Pathol., 1993, 75, 1-5.

Scanned with OKEN Scanner

16. SCHATZ I.G., PATTERSON R., ROSENBERG M. et al, Administration of local anesthetics to patients with history of prior adverse reaction, J. Alergy Clin. Immunol., 1978, 61, 339-345.
17. TROISE C., VOLTOLINI S., MINALE P. et al, Management of patients at risk for adverse reaction to local anaesthetics: analysis of 386 cases, Invest. Allergol. Clin. Immunol., 1988, 8(3), 172-178.
18. GALL H., KAUFFMANN R., KALVERAM C.M., Adverse reaction to local anaesthetics. Analysis of 197 cases, J. Allergy Clin. Immunol., 1996, 97, 933-938.
19. GARUA J.C., TREE F., SANCHEZ M. et al, Fixed drug eruption induced by lidocaine and patch-test, Invest. Allergol. Clin. Immunol., 1997, 7(2), 127-128.
20. WASSERFALLEN J.-B., FREI P.C., Long term evaluation of usefulness of skin and incremental challenge test in patients with history of adverse reaction to local anesthetics, Allergy, 1995, 50, 162-165.
21. GOREVIC P., Drug allergy, In: Allergy, Ed. Kaplan A.P., Second Edition, W.B. Saunders Co., 1997, 37, 637-638.
22. BAIDO B.A., FISHER M.C., Anaphilaxis to muscle relaxant drug: cross reactivity and molecular basis of binding of IgE antibody detected by radio immunoassay, Mol. Immunol., 1983, 20, 1393-1400.
23. SABBAN D., HASSOUN S., DROUET M. et al, Immuno-biologie allergique et anesthesiologie, Allergie Imunologie, 1998, 30(6), 173-182.
24. MARTINEZ F.V., JORAL A., GARMEIA F.J., NAVARRO J.A., Anaphilactic reactions to suxamethoniu, Invest. Allergol. Clin. Immunol., 1999, 9(2), 126-128.
25. SMITH D.L., de SHAZO R.D., Local anaesthesic and neuromuscular blocking agent, Immunol. Allergy Clin. North Am., 1995, 15, 613-630.
26. CHAPIN D., BENZARTI M., HEMON Y. et al, Atopy and anaphilactic reaction, J. Allergy Clin. Immunol., 1988, 82, 356-362.
27. MOSCIOKI R.A., SOCKIN S.M., CORSELLO B.F. et al, Anaphilaxis during induction of general anaesthesia, subsequent evaluation and management, J. Allergy Clin. Immunol., 1990, 86 (3p+1), 325-332.
28. HASSON S., SABBAN A., DROUET M., COTTINEAU C., Valeur predictive du bilan allergologique en anesthesie réanimation, Allergie Immunologie, 1998, 30 (6), 180-182.
29. ROSENBERGER A.D., TREUDLER R., BLUME-PEYTAVI U. et al, Allergic and pseudoallergic reaction to anaesthetics, The clinical symptoms. Risk factors and the diagnostic posibilities, Hautartz, 1997, 48(11), 791-799.
30. CHEEMA A., SUSSMAN G.L., JANECLEWICZ Z. et al, Penthotal anaphilaxis, J. Allergy Clin. Immunol., 1998, 81, 220-226.
31. BINKLEI K., CHEEMA A., SUSSMAN G. et al, Generalized allergic reactions during anaesthesia, J. Allergy Clin. Immunol., 1992, 89, 768-776.

7. REACŢII ALERGICE LA INSULINĂ ŞI ALŢI AGENŢI FARMACOLOGICI CU STRUCTURĂ PROTEICĂ

Marea majoritate a medicamentelor sunt substanţe chimice cu greutate moleculară mică care, odată ajunse în organism, se cuplează cu proteinele. Cuplarea cu proteine face ca aceste substanţe cu molecula de sub 1000 D să fie recunoscute de sistemul imun şi în cele mai multe cazuri să declanşeze un răspuns imun având deci comportament de haptenă.

Se folosesc în terapeutică o serie de substanţe (hormoni, enzime, vaccinuri) a căror greutate moleculară depăşeşte 1000 D cu structură proteică şi care - odată introduse în organism - se comportă ca antigene complete fiind recunoscute de sistemul imun al gazdei şi putând declanşa un răspuns imun dirijat

Scanned with OKEN Scanner

împotriva lor care, în cele mai multe cazuri, îmbracă forma reacţiilor de hipersensibilitate. Faptul că sunt antigene complete face ca testele in vivo sau in vitro să se facă direct cu aceste substanţe (1).

Mulţi dintre aceşti agenţi farmacologici cu structură proteică sunt obţinuţi prin tehnica recombinării genetice. Substanţele astfel obţinute au o structură primară identică cu preparatele naturale, dar o structură terţiară modificată. S-a presupus că structura terţiară modificată ar duce la formarea unui răspuns predominat de limfocitele B, deoarece structura primară a ambelor tipuri de proteine ar fi identică deci recunoscută de limfocitele T. Dar aceste presupuneri nu au fost confirmate (2).

7.1 Insulina

Insulina este un hormon secretat de celulele beta din insulele Langerhans ale pancreasului. Ca structură, insulina este formată din două lanţuri polipeptidice unul de 21 de aminoacizi şi altul de 30 de aminoacizi legate între ele prin două legături disulfidice. Structura chimică a insulinei diferă de la specie la specie fără însă ca acţiunea hipoglicemiantă să difere. Insulina umană diferă de cea animală printr-un singur aminoacid într-o regiune nelegată de funcţii active sau de cuplare a acesteia, iar de cea bovină prin trei aminoacizi. Acestea sunt însă suficiente pentru ca să existe diferenţe de antigenicitate între cele două tipuri de insulină.

În prezent, se folosesc în terapeutică două tipuri de insulină umană. Un tip este insulina recombinantă obţinută prin recombinare genetică şi al doilea tip este insulina semisintetică obţinută pe cale biochimică prin înlocuirea unui aminoacid în structura insulinei de porc (3).

Administrarea zilnică de insulină, mai multe săptămâni, duce la apariţia la unii pacienţi a unor anticorpi din toate clasele dirijaţi împotriva acestui hormon.

Apariţia anticorpilor antiinsulină nu este legată de tipul de insulină folosit putând să apară la orice tip de insulină. Intensitatea răspunsului în anticorpi diferă, în funcţie de insulina folosită, respectiv de secvenţa de aminoacizi prin care diferă de insulina umană. Astfel, cel mai intens răspuns în anticorpi se înregistrează la insulina bovină urmată de cea suină. Cel mai slab răspuns în anticorpi se prezintă la insulina recombinantă. Chiar se apreciază, fără să existe cifre exacte, că introducerea insulinei recombinante a dus la o scădere semnificativă a reacţiilor alergice la insulină. Aceşti anticorpi de toate clasele de imunoglobuline se prind de insulină făcând ca aceasta să devină inactivă. Dar capacitatea de prindere este redusă, ceea ce face ca apariţia rezistenţei la insulină să fie foarte rară (2, 4).

Reacţiile imunologice care apar la administrarea insulinei se împart din punct de vedere clinic în reacţii locale, reacţii generale şi rezistenţă imunologică la insulină.

Reacţiile locale la administrarea insulinei sunt mult mai frecvente decât reacţiile generale. Aceste reacţii apar în cele mai multe cazuri după două-trei săptămâni de la începutul tratamentului cu insulină şi se pot remite spontan în 3-4 săptămâni de la oprirea tratamentului sau mai rar, chiar dacă se continuă trata-

Scanned with OKEN Scanner

mentul. Reacţiile locale sunt blânde şi constau în prurit, eritem sau indurație la locul de injecție. Reacţiile pot să apară la 15 minute de la administrare sau după 4-6 ore, persistând 24 de ore, sugerând o reacție bifazică. Examenul histologic din aceste leziuni evidențiază afectări vasculare sau prezintă aspecte de reacţii de tip tuberculoid.

Foarte rar, reacţiile locale se pot transforma în reacţii sistemice. Se apreciază că 10% din pacienţii care primesc insulina recombinantă prezintă reacţii locale la insulină. Reacţiile locale se pot remite spontan sau uneori sunt necesare antihistaminice de tip H1. În cazuri foarte rare, este necesară schimbarea preparatului de insulină ca o primă măsură (5, 6).

Reacţiile sistemice sunt mediate IgE şi apar în special atunci când insulina este întreruptă sau neadministrată. Perioada de pauză poate să fie de multe zile sau săptămâni, frecvent reacţia poate să apară la două săptămâni de la readministrare. Uneori pot fi precedate de apariţia unor reacţii locale cu evoluţie progresivă. Reacţii extrem de severe pot apărea şi la 24-48 de ore de la readministrare. Incidenţa reacţiilor sistemice la insulină este de aproximativ 0,5% din pacienţi. Aceste reacţii sunt caracterizate de unul sau mai multe dintre simptomele următoare: urticarie generalizată, angioedem, bronhospasm, şi hipotensiune şi, în final, reacţie anafilactică. Un simptom mai rar este adenopatia. La aceste simptome mai frecvent întâlnite se pot asocia: anemie hemolitică, eozinofilie, hipergamaglobulinemie (5, 6).

Rezistenţa imunologică la insulină constă în apariţia de anticorpi antiinsulină de tip IgG cantitate suficientă pentru a se cupla cu insulina introdusă terapeutic în organism şi a o inactiva. Reacţia apare rar, în special la pacienţii care primesc peste 200 de unităţi de insulină pe zi. În general, apare la pacienţii de peste 40 de ani în primul an de tratament. Reacţia apare mai frecvent la readministrare după o întrerupere a administrării de cel puţin câteva săptămâni. Este foarte posibil să se producă după apariţia unei reacţii sistemice la readministrarea insulinei. Rezistenţa imunologică la insulină poate apărea alternativ sau simultan cu reacţiile la insulină mediate IgE.

În general, diagnosticul de rezistenţă imună la insulină se stabileşte pe baza prezenţei unui titru crescut de anticorpi antiinsulină în ser şi prin excluderea altor cauze de rezistenţă la insulină, neimune, cum ar fi obezitatea, endocrinopatiile. Tratamentul acestei reacţii se face cu prednison 1 mg/kg corp/zi cu rezultate bune în 75% din cazuri, care apar în primele două săptămâni de tratament. Doza de prednison este scăzută pe măsură ce apar rezultate favorabile în utilizarea insulinei, dar şi în unele cazuri a fost necesară o administrare prelungită de prednison de 20 mg/zi (de tipul o zi da o zi nu) timp de 6-12 luni (1, 7).

Diagnosticul reacţiilor alergice la insulină se stabileşte pe baza datelor obţinute din istoric căutând în special relaţia sau să se pună în evidenţă relaţia care există între apariţia simptomelor şi administrarea de insulină. Aşa cum se observă, apariţia reacţiilor la insulină se face insidios, lent, fiind necesară în multe cazuri o observaţie de multe zile pentru a putea imputa insulinei reacţiile apărute.

Testele cutanate la insulină ar trebui să prezinte o specificitate şi sensibilitate foarte bune, ţinând cont că insulina este un antigen complet. Dar, s-a observat că aproximativ 40% din pacienţii care au primit insulină bovină sau suină dezvoltă anticorpi de tip IgE specifici anti-insulină cu teste cutanate pozitive, dar care

Scanned with OKEN Scanner

nu au expresie clinică. În cazul insulinei umane recombinante, testele pozitive fără expresie clinică sunt mai rare (1). Din aceste motive, testările la insulină au o valoare limitată atât diagnostică, cât și predictivă.

Testele cutanate au valoare în special în selectarea tipurilor de insulină pentru care se poate încerca desensibilizarea. Un test pozitiv la un anumit tip de insulină are o valoare orientativă în excluderea acestui tip de insulină din schema terapeutică a pacientului respectiv, dar are o valoare mai mare în aprecierea deciziei de a efectua desensibilizarea. Testul RAST pentru detectarea anticorpilor de tip IgE specifici la insulină în ser efectuat cu preparate comerciale este mai puțin sensibil decât testele cutanate. În aprecierea alergiei la insulină și a rezultatelor testelor cutanate, trebuie ținut seama de posibilitatea ca preparatele comerciale să conțină o serie de aditivi care ar putea avea proprietăți antigenice fără ca să existe răspuns alergic la insulina pură.

Tratamentul reacției la insulină diferă în funcție de tipul reacției: locală sau generală.

Reacțiile locale au o slabă manifestare clinică și au rareori nevoie de tratament, de schimbarea preparatului de insulină sau întreruperea tratamentului. Ca terapie propriu-zisă, antihistaminicele antireceptor H1 se utilizează cu rezultate foarte bune.

Apariția unor reacții sistemice necesită o conduită terapeutică în funcție de forma clinică și severitatea acestor reacții.

Astfel, dacă reacția sistemică a apărut la mai puțin de 24 de ore de la ultima administrare a insulinei și nu se poate întrerupe insulina, doza următoare va fi redusă de la trei la zece ori din doza care a provocat reacția. Reducerea dozei se va face în funcție de severitatea reacției apărute (9). Ulterior, în funcție de evoluția clinică, dozele pot fi crescute cu două-trei unități insulină pentru fiecare injecție până la doza terapeutică (2).

Dacă au trecut mai mult de 24 de ore de la reacție se poate face desensibilizare. Desensibilizarea la insulină este extrem de riscantă, respectiv apariția de reacții sistemice severe în timpul efectuării acesteia. Înainte de începerea desensibilizării se va lua în calcul nu numai raportul risc/beneficiu, dar în special starea clinică a pacientului.

Desensibilizarea se execută alegând un preparat insulinic comercial dintre cele cunoscute. De obicei, se utilizează preparatul care a prezentat ultima reacție alergică, iar testele cutanate pozitive la acest preparat certifică diagnosticul.

Procedeul de desensibilizare începe de la o doză de 0,00001 unități de insulină administrate la 4 ore sau 4 ore și jumătate intradermal (subcutan, în ziua a treia) până la administrarea dozei totale de 25 U. În general, această schemă de desensibilizare se poate adapta în funcție de severitatea reacțiilor prezentate și de starea pacientului. În caz de pacienți cu cetoacidoză care necesită o administrare cât mai rapidă a insulinei, schema se poate efectua mult mai rapid administrând dozele crescătoare la intervale de 15-20 de minute.

O desensibilizare reușită presupune scăderea anticorpilor anti-insulină de tip IgE în ser, absența pozitivității testelor cutanate (sau scăderea gradului de pozitivitate) și posibilitatea de a administra imediat insulina. Desensibilizarea la insulină trebuie făcută în condiții de acces rapid la o unitate de terapie intensivă pregătită să intervină atât în caz de anafilaxie, cât și în caz de hipoglicemie. În multe cazuri, a fost necesară monitorizarea pacienților (1, 2, 10).

Scanned with OKEN Scanner

Rezistența imunologică la insulină se tratează, așa cum am menționat, cu prednison sau, în cazurile rezistente, cu citostatice. Administrarea analogilor de insulină este încă în evaluare.

O problemă importantă în cazul terapiei cu insulină o reprezintă reacțiile încrucișate între tipurile de insulină folosite. Astfel, s-a demonstrat că o serie de pacienți care au prezentat reacții la insulina recombinantă umană au fost sensibilizați anterior prin administrarea de insulină bovină sau suină. Acest aspect a fost semnalat și la alte preparate recombinante umane la care pacienții au fost sensibilizați prin administrarea produselor similare de la alte specii: factorul de stimulare a coloniilor de granulocite macrofage sau alte preparate de acest tip. Testele cutanate efectuate cu insulină umană recombinantă la pacienții sensibilizați prin administrare de insulină bovină sau suină pot fi în foarte multe cazuri pozitive. S-a observat prezența în ser la pacienții sensibilizați la insulină bovină și suină a anticorpilor IgE și IgE dirijați împotriva insulinei umane recombinante, deși acești pacienți nu au avut contact cu insulina recombinantă. Explicația pare să fie că anticorpii anti-insulină sunt dirijați împotriva unui epitop comun tuturor tipurilor de insulină bovină, suină sau umană. Regula generală conform căreia un preparat recombinant uman este mai puțin alergizant decât omologul său de la altă specie rămâne valabilă și în cazul insulinei în sensul că nu toți pacienții sensibilizați la insulină bovină sau suină prezintă sensibilitate la insulina umană recombinantă. Practic, se poate încerca o substituire a insulinei bovine sau suine la un pacient sensibilizat la aceste tipuri de insulină cu insulina umană recombinantă. Testele cutanate și RAST ar putea oferi unele date, dar valoarea lor rămâne incertă (2, 4, 11).

De multe ori, utilizarea insulinei recombinante umane la pacienți hipersensibilizați la insulina bovină sau suină se face în speranța de a nu declanșa o reacție alergică sau de a declanșa o reacție alergică minimă, suportabilă, care să nu necesite întreruperea tratamentului cu insulină. Riscul declanșării unei reacții alergice severe și la insulina recombinantă umană, imediat sau după o perioadă de timp există, dar este greu de apreciat.

7.2 Agenţi farmacologici cu structură proteică

Protamina. Este o proteină bazică ce reacționează cu zincul și cu insulina formând un complex proteină zinc insulină care, injectat în soluție apoasă subcutan, se absoarbe lent, realizându-se astfel un preparat insulinic care se absoarbe lent. De asemenea, protamina este folosită pentru proprietățile sale antiheparinice în patologia vasculară.

Fiind un antigen complet, această proteină - protamina - dezvoltă un răspuns alergic constând în urticarie, bronhoconstricție, hipotensiune, dar uneori cu creșterea tensiunii în artera pulmonară și ulterior deces.

S-a semnalat la pacienții diabetici tratați cu insulină asociată cu protamină, anticorpi antiprotamină de tip IgE sau IgG, fiind un factor de risc important în declanșarea unor reacții alergice sistemice la protamină. O serie de reacții alergice întâlnite la pacienții diabetici cărora li se administrează preparate de insulină asociate cu protamină prezintă de fapt reacții la protamină. Testele cutanate la

Scanned with OKEN Scanner

protamină ca şi testul de eliberare a histaminei de către bazofile au cel mult o valoare orientativă. Există un risc crescut la pacienţii cu cateterism cardiac sau by pass coronarian care pot fi sensibilizaţi şi la următoarea readministrare pot face reacţii alergice foarte grave cu urmări deosebit de severe (6).

Streptokinaza. Streptokinaza este o proteină produsă de streptococul hemolitic-grup C, folosită în terapeutică pentru proprietăţile sale trombolitice. S-au semnalat reacţii de tip urticarie, edem glotic, anafilaxie, dar şi reacţii de tip boala serului. În marea majoritate a cazurilor streptokinaza este administrată de urgenţă fără să mai fie timp pentru executarea testelor in vitro. Se face o testare cutanată rapidă acolo unde presupunem un risc crescut de reacţie anafilactică (istoric pozitiv sau incert) cu o doză de testare de 100 U streptokinază (administrare intradermică). Un test pozitiv la streptokinază exclude administrarea acesteia, dar nu constituie o indicaţie pentru desensibilizare, deoarece aceasta este foarte riscantă mai ales ţinând cont de starea clinică a pacientului. Un test cutanat negativ face puţin probabilă - dar nu imposibilă - apariţia unei reacţii anafilactice. Tot în condiţiile unui test negativ, acesta nu oferă indicaţii despre posibilitatea apariţiei bolii serului (2, 12).

Chimopapaina. Chimopapaina este o enzimă cu proprietăţi litice folosită ocazional în injecţii la nivelul discurilor intervertebrale la pacienţii cu hernie de disc. Aproximativ 1% din pacienţii trataţi prezintă reacţii alergice de tip: urticarie, angioedem sau şoc anafilactic la această proteină. S-au semnalat şi o serie de reacţii cu sfârşit letal. În marea majoritate a cazurilor sunt reacţii de tip I. S-au semnalat şi reacţii la prima administrare fără să se cunoască bine modul de sensibilizare al pacientului (sensibilizare încrucişată?). Reacţiile anafilactice grave, ca şi apariţia acestora la pacienţi cu posibilă sensibilizare ocultă, necesită efectuarea unor teste cutanate de screening. S-a folosit chimopapaina în soluţie de ser fiziologic 0,1% la care se adaugă albumină serică umană ca stabilizator. Prick-testul se utilizează folosind 1 mg/ml şi dacă este negativ, 10 mg/ml de chimopapaină. Dacă prick-testul este negativ se utilizează administrarea intradermică, respectiv o cantitate de 0,02 ml din soluţia de 0,1 mg/ml. Dacă testul este pozitiv, se indică un medicament sau procedură de alternativă fără să se indice desensibilizarea care este extrem de periculoasă.

Testarea cutanată face posibilă administrarea chimopapainei dar nu sunt excluse reacţiile anafilactice (2, 13).

ACTH. Este ca şi insulina un hormon care se administrează în terapeutică. S-au semnalat reacţii de tip anafilactic la administrarea de ACTH uman. Testele cutanate la acest preparat au fost pozitive şi s-au evidenţiat anticorpi IgE specifici în ser. În prezent, nu se mai administrează decât ACTH sintetic la care nu s-au semnalat reacţii anafilactice (2).

Seruri heterologice. Administrarea de seruri heterologe poate induce două tipuri de reacţii: anafilactice care au o incidenţă redusă şi boala serului cu o incidenţă mult mai crescută decât reacţiile anafilactice. Exemple de seruri heterologe sunt: globulina antitimocitară, anticorpi monoclonali murini dirijaţi împotriva unor antigene tumorale, antiseruri la veninul de şarpe sau păianjen, ca şi serurile heterologe equine folosite în tratamentul botulismului, tetanosului, difteriei.

În general, datorită posibilităţii de sensibilizare ocultă, se recomandă testarea cutanată la orice pacient care se administrează aceste seruri. Prick- tes-

Scanned with OKEN Scanner

tul se face din diluția 1/10, administrare intradermică (dacă prick-testul este negativ) se face din diluția 1/100 administrând 0,02 ml. Dacă istoricul este pozitiv sau sugestiv în sensul că pacientul a prezentat reacții alergice chiar și locale la mușcătura sau înțepătura unui animal asemănător diluția pentru administrarea intradermică va fi de 1/1000 (1, 22).

Globulinele antitimocitare sunt proteine obținute de la cal, săruri sodice folosite în prevenirea rejecției unui transplant de țesut. Poate induce reacții de tip anafilactic, boala serului, sau anemie hemolitică. Testele cutanate permit prevenirea, excluderea în caz de pozitivitate a pacienților cu risc crescut de a dezvolta reacții anafilactice (nu boala serului). Desensibilizarea poate fi făcută atât prin administrare lentă pornind de la doza de 0,5 ng/ml cu administrare subcutană și administrare la 15 minute sau desensibilizare rapidă cu administrare intravenoasă.

Din foarte multe motive, este preferată desensibilizarea lentă. În acest caz, dacă la locul de administrare se produce o reacție locală accentuată, se poate scădea doza următoare la jumătate din ultima doză sau mai puțin, sau să se repete ultima doză. Desensibilizarea atât cea cutanată cât și cea intravenoasă este periculoasă, necesitând în cele mai multe cazuri monitorizarea funcțiilor vitale (14). Frecvent după desensibilizare, s-a semnalat apariția bolii serului (10).

Administrarea globulinelor antitimocitare produce și o serie de modificări imunologice nealergice în organism. Astfel, s-au semnalat apariția mai multor tipuri de anticorpi în organism și detectarea de nivele crescute de histamină serică eliberată prin mecanism direct (2). Un anticorp monoclonal murin OKT3 este folosit la pacienții cu transplant pentru reducerea numărului de limfocite T ale gazdei inhibând rejecția grefei. Pot apărea în organismul gazdei anticorpi dirijați împotriva acestor anticorpi OKT3 și pot provoca reacții alergice la reexpunere.

Factorul stimulant al coloniilor de granulocite/macrofage. Această citokină obținută prin recombinarea genetică este utilizată pentru a asigura o revenire rapidă a funcției mieloide a măduvei osoase hematogene după chimioterapie sau transplant de măduvă. S-au semnalat la administrarea acestei citokine mai multe tipuri de reacții, toate se pare, mediate IgE cum ar fi: prurit, urticarie, angioedem. Testul prick a fost în marea majoritate a cazurilor pozitiv. Testul s-a efectuat cu o soluție cu concentrația de 100 micrograme/ml și ulterior 250 micrograme/ml. S-au semnalat și reacții locale care s-au transformat în reacții cutanate de tip maculo-papular care nu par a avea un mecanism mediat prin IgE. Se pare că factorul stimulator al coloniilor de macrofage ar prezenta mult mai multe reacții anafilactice decât factorul de stimulare a coloniilor de granulocite (2, 15).

Interleukina 2. Interleukina 2 (IL-2) este o glicoproteină formată din 133 de aminoacizi cu secvență cunoscută ceea ce face să poată fi obținută prin recombinare genetică. Administrarea IL-2 terapeutică s-a făcut în speranța stimulării celulelor T citotoxice și a celulelor NK implicate în distrugerea celulelor tumorale.

Nu s-au semnalat foarte multe reacții alergice la IL-2, dar efectele secundare dependente de doză și calea de administrare au fost foarte importante: tulburări de ritm și infarct miocardic, crește presiunea pulmonară cu risc de edem pulmonar, anemie, trombocitopenie, insuficiență renală, tranzitorii, la care se adaugă prurit, erupții diverse cutanate (16). Aceste efecte secundare serioase au făcut ca să se renunțe la administrarea IL-2 în doze mari, intravenos, și să se administreze

Scanned with OKEN Scanner

numai în doze mici la care nu apar reacţii alergice cu adjuvantul într-o serie de scheme terapeutice antitumorale unde se administrează şi interferonul.

Receptorul solubil pentru interleukina 1 (IL-1-R1). Receptorul pentru IL-1 se găseşte dispus pe celule, dar sub forma solubilă IL-1 are rol în special în procesele inflamatorii, fapt pentru care este şi folosit în terapeutică. S-au semnalat reacţii locale serioase la administrarea receptorului pentru IL-1 eritem, edem şi chiar necroză. Testarea cutanată, respectiv administrarea de 125 micrograme din această substanţă, a prezentat rezultate pozitive în cele mai multe cazuri în ser s-a demonstrat prezenţa anticorpilor IgE dirijaţi împotriva IL-1-R1 (17).

Interferonii. S-au pus în evidenţă mai multe tipuri de interferon în funcţie de celulele care îl produc. Se foloseşte în terapeutică interferonul alfa (2a sau 2b) produs de leucocite şi încă limitat interferonul gamma produs de celulele T activate de antigen. Ca structură chimică, interferonul alfa are un lanţ de 165 de aminoacizi, iar cel gamma un lanţ de 143 de aminoacizi cu numeroase secvenţe comune; ambele lanţuri având structură secundară şi terţiară. În terapeutică, se foloseşte interferonul alfa pentru proprietăţile sale antivirale (hepatite) şi antitumorale (melanom, sarcom Kaposi, leucemii). Interferonul gamma are încă o utilizare limitată.

În ambele tipuri de utilizări, interferonul se foloseşte în doze mari, apropiate de dozele toxice şi pe perioade îndelungate (câteva luni) sub formă de interferon recombinant.

În prezent, administrarea interferonului intră pe o serie de scheme terapeutice în care interferonul este utilizat în doze subtoxice. Se semnalează apariţia unui sindrom pseudogripal care însă apare la doze mai mici de 1-10 mIUI/zi în funcţie de variabilitatea individuală şi poate apărea chiar în administrare discontinuă. Se caracterizează prin apariţia unui sindrom febril moderat, strănut, rinoree, anorexie, astenie, frisoane, sau dacă se continuă administrarea se ajunge la agitaţii sau obnubilare. În general, acest sindrom nealergic cedează la scăderea dozelor şi la administrarea de paracetamol (18).

S-au semnalat apariţia de anticorpi anti-interferon alfa. Aceşti anticorpi sunt specifici pentru fiecare subtip de interferon alfa. Incidenţa apariţiei acestor anticorpi este scăzută, dar este mai crescută pentru interferon alfa 2a, decât pentru alfa 2b. Din punct de vedere clinic, apariţia acestor anticorpi sau un titru crescut al acestora corespunde cu apariţia sau exacerbarea unor simptome induse de interferon, anemia, fatigabilitatea, scăderea numărului elementelor sanguine. S-au semnalat situaţii în care apariţia acestor anticorpi a corespuns cu activarea hepatitei sau exacerbarea creşterii tumorale, ceea ce a făcut să se considere că aceşti anticorpi ar avea un rol neutralizant asupra interferonului (19).

Se poate substitui un preparat de interferon cu altul (una dintre subspeciile de interferon) rar cu interferon natural. Nu s-a făcut testare cutanată la interferon şi nici nu se recomandă desensibilizare. S-au semnalat şi reacţii autoimune (clinice şi de laborator) la pacienţii trataţi cu IFN fără ca aceste reacţii să afecteze răspunsul antitumoral (20).

Eritropoietina. S-au evidenţiat anticorpi antieritropoietină care au fost corelaţi cu existenţa unei anemii rezistente la administrarea acestui produs. Nu s-au semnalat însă manifestări clinice corelate direct cu apariţia acestor anticorpi la pacienţii care fac tratament cu eritropoietină (21).

Scanned with OKEN Scanner

Anatoxina tetanică. Anatoxina tetanică a fost folosită foarte mult timp în ultimele decade pentru imunizarea împotriva infecției cu bacilul tetanic. S-au făcut imunizări în masă mai ales în timpul războiului, iar incidența reacțiilor alergice a fost extrem de redusă. Pentru depistarea pacienților alergici se poate folosi prick-testul. Dacă este negativ, se administrează 0,1 ml (anatoxina tetanică) subcutan. Dacă timp de 30 de minute nu apare nici o reacție locală, se injectează restul de 0,4 ml subcutan. Dacă testul prick este pozitiv se încearcă desensibilizarea după protocolul prezentat în tabelul 50 începând cu o doză de 0,05 ml din diluția 1/1000 (sau chiar 1/10 000) în administrare subcutană (20). Nu sunt cunoscute suficiente date pentru a putea aprecia corect raportul risc/beneficiu în cazul acestui tip de desensibilizare (Tabelul 50).

TABELUL 50

Desensibilizarea la anatoxină tetanică. Administrare săptămânală sau bisăptămânală (R. Patterson, 1995)

1:1000	1:100	1:10	Nediluat
0,05	0,05	0,05	0,05
0,10	0,10	0,10	0,10
0,2	0,2	0,2	0,2
0,3	0,3	0,3	0,3
0,5	0,5	0,5	

Vaccinuri diverse. Există o serie de vaccinuri care conțin o cantitate de ordinul nanogramelor de ovalbumină în urma procedeului de fabricație respectiv cuitivarea virusurilor pe culturi de ouă embrionate. Administrarea acestor vaccinuri la copii alergici la ou este dificilă datorită faptului că s-ar putea declanșa reacții alergice. Se recomandă la copii cu istoric pozitiv la testarea cutanată la vaccinurile respective și în caz de test prick pozitiv, să se efectueze desensibilizarea. Pacienții cu test prick negativ tolerează bine aceste vaccinuri (23).

Prick-testul se execută din diluția 1/10 (din vaccin), iar dacă este negativ sau dubios se execută administrarea intradermică utilizând 0,02 ml din diluția 1/100 din vaccin. Dacă și acest test este negativ se administrează 0,5 ml din vaccinul nediluat, subcutan, și se urmărește 20 de minute (24, 25).

Protocolul propriu-zis de administrare constă în administrarea subcutană de 0,05 ml din diluția 1/100, urmată la interval de 20 de minute de administrarea a 0,05 ml din diluția 1/10 și 0,05 ml din vaccin nediluat. După aceasta, la 15 minute se administrează din vaccinul nediluat cantitățile: 0,1 ml, 0,15 ml, 0,2 ml până la doza totală. S-au semnalat numeroase reacții alergice de intensitate medie în cursul desensibilizării. După terminarea desensibilizării chiar în absența reacțiilor alergice pacientul se ține sub observație (24, 25).

Există numeroase opinii care contestă utilizarea acestui procedeu în cazul utilizării vaccinurilor cu argumente mai mult sau mai puțin fondate. Unul dintre acestea ar fi faptul că procesul de desensibilizare ar interfera cu cel de instituire a imunității antivirale. Nu s-a semnalat însă o scădere a imunității antivirale la acești pacienți.

Scanned with OKEN Scanner

Bibliografie

1. DeSWARTE D., Drug allergy, In: Allergic Diseases, 5-th edition, Patterson R. et al (eds), Lippincott-Raven, Philadelphia, 1997, 15, 317-412.
2. GRAMMER L.C., Immunologic reaction to insulin and other proteins, Immunol. Allergy Clin. North Am., 1988, 18, 809-816.
3. DOBRESCU D., Farmacoterapie, Edit. Medicală, Bucureşti, 1989, 1, 258-271.
4. KUMAR D., Insulin antibodies: reduction in various antiinsulin IgG subclasses with human insulin therapy, Horm. Metab. Res., 1993, 25, 360-364.
5. GOREVIC P.D., Drug allergy, In: Allergy, Ed. Kaplan A.P., W.B. Saunders Co., Philadelphia, Second Edition, 1997, 37, 620-642.
6. HOLGATE S.T., CHURCH M.K., Allergy, Gower Med. Publishing, London, 1993, 28, 1-10.
7. GOLDFINE A.B., KHAN C.R., Insulin allergy and insulin resistance, Curr. Ther. Endocrinol. Metab., 1994, 5, 461-464.
8. De SHAZO R.D., BOEHMT M., KUMAR D. et al, Dermal reaction to insulin: correlation of tree patterns to their histopathology, J. Allergy Clin. Immunol., 1982, 69, 229-237.
9. PATTERSON R., ROBERTS M., GRAMMER L.C., Insulin allergy. Re-evaluation after two decades, Ann. Allergy, 1990, 64, 549-554.
10. PATTERSON R., GRAMMER R.C., GREENBERGER P.A., Allergic diseases. Diagnostic and management, Lippincott-Raven, Publishers 5th Edition, 1997, 389-392.
11. GRAMMER R.C., ROBERTS M., PATTERSON R., IgE and IgG antibody against human recombinant DNA insulin in patients with systemic patients insulin allergy, J. Lab. Clin. Med., 1985, 105, 108-113.
12. DIKEWICZ M.S., McGRATH K.G., DAVISON R., Identification of patients at risk for anaphylaxis due to streptokinase, Arch. Intern. Med., 1986, 146, 305-309.
13. GRAMMER R.C., PATTERSON R., Proteines. Chimopapayn and insulin, J. Allergy Clin. Immunol., 1984, 74, 365-370.
14. BURT R.K., DEEG H.J., Aplastic anemia, on call in bone marrow transplantation, Austin T.X., R.G. Landers, 1996, 159-160.
15. ENGLER R.J., WEIS R.B., Immediate hypersensitivity to human recombinant-macrophage coloni stimulating factor associated with positive prick skin test reaction, Ann. Allergy Asthma Immunol., 1996, 76, 465-470.
16. JOLY P., BACHELEZ K., Interferon, interleukina 2 in therapeutique dermatologique, In: Dermatologie, Eds. Luis Dubertret, Ed. Flammarion, Paris, 1991, 772-780.
17. GRAMMER L.C., ROBERTS M., Cutaneous allergy to recombinant human type 1, Il-1 receptor, J. Allergy Clin. Immunol., 1997, 99, 714-715.
18. QUESADA J.R., Toxicity and side effects of interferons, In: Interferons, Eds. Baron S. et al, Galveston, Texas, First Edition, 1992, 30, 428-432.
19. ANTONELLI G., CURRANTI M., TURZZIANI O. et al, Neutralizing antibodies to interferon α: relative frequency in patients treated with different interferon preparations, J. Infect. Dis., 1991, 163, 882-885.
20. RONNDLOM L. et al, Autoimmunity after alpha-interferon therapy for malignant carcinoid tumors, Ann. Intern. Med., 1991, 115, 178-183.
21. PRABHACAR S.S., MUHLFELDER T., Antibodies to recombinant erytropoietrin causing pure red aplasia, Clin. Nephrology, 1997, 47, 331-335.
22. PATTERSON R., DeSWARTE R.D., GREENBER P.A., Drug allergy and protocols for management of drug allergies, Ocean Side Publications Inc., Providence, Second Edition, 1995, 14-15.
23. PETER G., LEPOW M.L., McCRACKEN et al, Report of the Committee of Infectious Disease American Academy of Pediatrics, 22nd ed., Elk. Growe Il., Red Book, 1991, 28-30.
24. TROTTER A.C., STONE B.D., LASZLO D.J. et al, Measles, mumps, rubella vaccine administration in egg-sensitive children systemic reaction during vaccine desensitization, Ann. Allergy, 1994, 72, 25-28.
25. BECK S.A., WILLIAMS L.W., SHARREL M.A., Egg-hypersensitivity and measles, mumps, rubella vaccine administrations, Pediatrics, 1991, 88, 913-917.

Scanned with OKEN Scanner

8. REACŢII ALERGICE LA MEDICAMENTELE ANTICONVULSIVANTE

Introducerea după anul 1940 a hidantoinei și a derivaților săi ca medicație anticonvulsivantă a dus la observația că, în anumite cazuri, apar erupții asemănătoare cu cele întâlnite în limfoame (plăci eritematoase infiltrate) care uneori se asociază cu limfadenopatie, febră, stare generală alterată hepatosplenomegalie.

În 1959, Satlzstein grupează toate datele din literatură despre acest tip de reacție, adaugă 7 cazuri noi și consideră că sunt două tipuri de reacție diferite. Primul caracterizat prin leziuni cutanate de tip pseudolimfom care se încadrează în reacțiile cutanate de tip pseudolimfom induse de medicamente. Al doilea tip de reacție care constituie o entitate clinică ce se va denumi mai târziu sindrom de hipersensibilitate (1).

Ulterior s-a descoperit că dintre anticonvulsivante fenitoinul, carbamazepina și fenobarbitalul induc acest sindrom denumit în 1988 sindrom de hipersensibilitate la anticonvulsivante (1, 2).

Clinic, acest sindrom se caracterizează prin febră, rash, limfadenopatie, alterări diverse ale organelor interne, cel mai frecvent fiind întâlnită hepatita care este și principala cauză de deces. Erupția cutanată este de obicei morbiliformă pruriginoasă și este asociată cu edem periorbital și facial. În cazuri mai rare, erupția poate evolua spre sindrom Stevens-Johnson sau spre necroliza toxică epidermică. Simptomele apar după cel puțin 2-8 săptămâni de la începerea terapiei cu anticonvulsivante (3).

Incidența acestui sindrom este apreciată între 1 la 1000 și 1 la 10 000 de expuneri la medicamente anticonvulsivante (3). Alte studii consideră incidența în primele 60 de zile de la începerea tratamentului cu fenitoin de 2,3-4,5 la 10 000 administrări și de 1-4 la 10 000 de administrări pentru carbamazepină (4). Primidona, medicament utilizat ca anticonvulsivant poate, de asemenea, induce acest sindrom. Nu s-au observat diferențe de sex sau vârstă în ceea ce privește incidența la sindromul de hipersensibilitate la anticonvulsivante. Se apreciază că incidența acestui sindrom este mult mai mare datorită polimorfismului clinic și dificultăților de diagnostic.

Mecanismul de producere al acestui sindrom nu este cunoscut în totalitate. Se presupune că apariția sa este datorată unui exces de metaboliți toxici care s-ar forma datorită unui defect genetic la nivelul unei enzime microzomale hepatice epoxid-hidrolaza (5). Chiar dacă mecanismul sindromului de hipersensibilitate la anticonvulsivante nu este cunoscut, este aproape cert că nu există în acest caz o reacție alergică, termenul de sindrom de hipersensibilitate fiind deci nefondat.

Clinic, sindromul apare similar la cele trei medicamente prezentate: fenitoin, carbamazepină și fenobarbital. Mai recent, la aceste substanțe, în afară de primidonă, s-a adăugat și lamotrigină.

Diagnosticul se stabilește căutând asocierea între febră, rash, limfadenopatie, și simptomatologia clinică și de laborator care să evidențieze implicarea organelor interne. Febra poate mima o febră septică, iar în afară de ficat, s-au semnalat cazuri de afectare pulmonară și renală mai ales după adminis-

Scanned with OKEN Scanner

trarea de carbamazepină. Testele clasice in vivo şi in vitro au o valoare controversată în cazul sindromului de hipersensibilitate la anticonvulsivante. Pe de o parte, nici un test nu poate demonstra reacţia încrucişată între cele trei medicamente inductoare: fenitoin, fenobarbital şi carbamazepină, iar pe de altă parte, s-au semnalat cazuri când testele cutanate (patch-testul) sau testul de transformare limfoblastică au prezentat valori pozitive la pacienţii cu acest sindrom.

Reactivitatea încrucişată între aceste trei anticonvulsivante evidentă clinic a fost demonstrată în proporţie de 60-70% numai prin testul de limfocitotoxicitate efectuat cu substanţe cu structură asemănătoare cu fenitoinul (sorbinil). Studiul in vitro atât cu metaboliţii de sorbinil cât şi cu cei de fenitoin cresc toxicitatea limfocitelor recoltate de la pacienţi care au prezentat reacţii anterioare la aceste substanţe (6).

Întâmplător sau nu acest test este pozitiv şi la lamotrigină care are o structură aromatică ca şi fenitoinul, carbamazepina şi fenobarbitalul, fără însă să fie asemănătoare cu structura celor trei medicamente (4).

Testele cutanate au evidenţiat rezultate pozitive la o serie de pacienţi cu sindrom de hipersensibilitate la anticonvulsivante, dar într-o proporţie mult prea mică pentru a putea fi folosite ca diagnostic. Astfel într-un studiu efectuat pe 65 de pacienţi cu sindrom de hipersensibilitate la anticonvulsivante s-a efectuat patch-testul şi testul de transformare limfoblastică la carbamazepină şi la trei metaboliţi ai acesteia. Rezultatele au fost următoarele: patch-testul a fost pozitiv în 20% din cazuri la carbamazepină şi în 14% la metaboliţii acesteia. Testul de transformare limfoblastică a fost pozitiv în 40% din cazuri la carbamazepină şi la metaboliţi în 19% din cazuri. Ambele teste au fost pozitive în 14 şi, respectiv, 7% din cazuri (7). Existenţa unor rezultate pozitive la aceste teste poate să presupună fie existenţa în cadrul patogeniei acestui sindrom şi a unei componente imune evident reduse, fie prezenţa unei reacţii alergice clasice de tip IV la aceste medicamente (8).

În absenţa unor rezultate acceptabile la testele cutanate sau in vitro, administrarea progresivă a medicamentelor respective ar putea constitui o opţiune. Dar efectuarea administrării progresive ar putea fi deosebit de periculoasă. Atunci când este absolut necesară, se poate efectua după această schemă: 1 mg de fenitoin pe zi timp de o săptămână, 5 mg a doua săptămână, 25 mg a treia, şi 100 mg a patra săptămână. Efectuarea probei necesită ca pacientul să nu prezinte simptome clinice datorate reacţiei pe care a prezentat-o la anticonvulsivante. La prima reacţie cutanată apărută în timpul administrării progresive aceasta trebuie oprită. Reacţia cutanată apărută poate fi controlată cu prednison în doze de 40-80 mg/zi (9).

Bibliografie

1. BOQUET H., BOQUET M., ROUJEAU C., Drug-induced pseudolymphoma and drug hypersensitivity syndrome, Seminars, In: Cutaneous Medicine and Surgery, 1996, 15(4), 250-257.
2. VITTORIO C.C., MUGLIA J.J., Anticonvulsivant hypersensitivity syndrome, Arch. Intern. Med., 1995, 27, 2285-2290.
3. DeSWARTE R., PATTERSON R., Drug allergy, In:Allergic diseases. Diagnosis and management, Eds. Grammer L.C., Greenberger P.A., Fifth Edition, Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 1997, 37, 402-403.

Scanned with OKEN Scanner

4. SCHLINGER R.G., SHEAR N.H., Antiepileptic drug hypersensitivity syndrome, Epilepsia, 1998, 39 (suppl.7), s3-s7.
5. GAEDIGK A., SPIELBERG S.P., GRANT D.M., Characterization of the microsomal epoxidehydrolaza gene in patients with anticonvulsivant adverse drug reactions, Pharmacogenesis, 1994, 4(3), 142-153.
6. SPIELBERG S.P., SHEAR N.H., CANNON M. et al, In vitro assesssment of hypersensitivity syndrome associated with sorbinil, Ann. Intern. Med., 1991, 14, 720-724.
7. TROOST R.J., VAN PARYS J.A., HOOIJKAAS H. et al, Allergy to carbamazepine: parallel in vivo and in vitro detection, Epilepsia, 1996, 37(11), 1093-1099.
8. TIJHUIS G.J., STRIJBOS J.H., VAN ERMEN A. et al, Generalized side effects with use of carbamazepine, Nederlands Tijdhrift voor genees kunde, 1995, 139(14), 2265-2268.
9. PATTERSON R., DeSWARTE D., GREENBERGER P.A., Drug allergy and protocols for management of drug allergies, Allergy Proc., 1994, 15, 239-240.

9. REACŢII ALERGICE LA CITOSTATICE

În afară de proprietăţile citotoxice şi antiproliferative ale citostaticelor manifestate asupra celulelor tumorale în special dar şi asupra altor tipuri de celule ale organismului citostaticele au marcată acţiune depresoare asupra sistemului imunitar. În afară de aceste acţiuni, citostaticele produc în organism numeroase efecte toxice care se manifestă clinic printr-o simptomatologie extrem de diversă (aplazie medulară, scăderea pulsului etc.).

Atât efectul antiproliferativ, cât şi efectul imunosupresiv şi efectul toxic sunt dependente de doză şi parţial de alţi factori. Cu toate că citostaticele prezintă un efect imunosupresor marcat s-au semnalat reacţii alergice la acest tip de substanţe. Mecanismul acestora pare să fie legat de comportamentul de haptenă a acestor substanţe care, cuplate de proteine transportor, pot induce apariţia unui răspuns imun. Nu este de neglijat faptul că citostaticele acţionând asupra celulelor sistemului imun produc alterarea raporturilor între aceste celule şi o alterare a producţiei de citokine ca şi o perturbare a reţelei de citokine care, de cele mai multe ori, are ca efect reducerea funcţiei imune.

Cu toate acestea, s-au semnalat la administrarea citostaticelor simptome clinice care au putut fi încadrate în special în tipul de reacţie de hipersensibilitate I cu mecanism IgE, dar şi în celelalte tipuri ale reacţiei de hipersensibilitate. Este însă foarte dificil de deosebit clinic simptomatologia datorată reacţiilor de hipersensibilitate, mai ales celor de tip II şi III, de multitudinea de reacţii toxice pe care le produc citostaticele. S-au semnalat reacţii alergice la majoritatea citostaticelor cunoscute, dar numărul cazurilor semnalate a fost foarte redus. Mai frecvent cisplatina, L-asparaginaza, paclitaxelul au prezentat reacţii generalizate imediate care au putut fi încadrate în grupa I a reacţiilor de hipersensibilitate în 10% din pacienţi, multe dintre acestea fiind reacţii alergice. De asemenea, taxolul care produce în timpul administrării în perfuzie o serie de reacţii în special cutanate şi care dispar la administrarea medicaţiei antialergice uzuale (1, 2). În schimb, alte citostatice cum ar fi: altretamina, nitrosurfeea şi dactinomicina, deşi produc efecte secundare, nu par să genereze simptome tipice pentru reacţii alergice.

Scanned with OKEN Scanner

Dintre citostatice, ciclofosfamida reprezintă un medicament aparte din punctul de vedere al reacţiilor alergice, deoarece nu numai că s-au identificat simptome ale reacţiilor alergice de tip I, dar cunoscându-se metaboliţii s-au putut efectua teste cutanate care au demonstrat prezenţa mecanismelor de hipersensibilitate de tip I. Astfel, s-a demonstrat că la 5 zile (la 8-16 ore) de la injectare au fost testate atât la ciclofosfamida ca atare, cât şi la doi dintre principalii metaboliţi. Testarea cutanată a fost pozitivă la cei doi metaboliţi şi negativă la ciclofosfamidă (3).

Azatioprina este un citostatic cu numeroase efecte secundare, unele dintre ele cu sfârşit fatal, dar care induce şi reacţii de hipersensibilitate. Aceste reacţii se manifestă în cele mai multe cazuri prin erupţii cutanate multiple, febră, hipotensiune. Sunt cunoscute în jur de 20-30 de cazuri în literatură cu apariţia simptomelor la prima administrare, simptomele cele mai frecvente fiind febra şi simptomele gastrointestinale (greaţă, vomă, diaree) la care se adaugă simptomatologia cutanată: erupţii maculopapulare, urticarie, vasculite, eritem multiform, eritem nodos. Efectele toxice sunt produse în special la nivelul ficatului şi rinichilor, apariţia bruscă a acestor simptome sugerează eliberarea de mediatori sau citokine (4). Încercările de readministrare (testare) cu metaboliţii azatioprinei par să fie folosite, dar rezultatele nu sunt încă concludente (4). Testarea cutanată cu azatioprină (direct) este puţin indicată datorită reacţiilor fals-pozitive care apar prin efect iritant.

S-a încercat şi administrarea progresivă a azatioprinei în cazul unui pacient cu lupus care a prezentat reacţie anafilactică la tratamentul cu azatioprină, indometacin şi prednison, respectiv edem laringian şi bronhospasm. Simptomatologia alergică a fost extrem de severă, pacienta (24 de ani cu lupus sistemic) a necesitat tratament de urgenţă. După remiterea simptomelor a continuat tratamentul cu indometacin şi prednison fără reacţie. Readministrarea azatioprinei în doză de 50 mg a dus la apariţia edemului după aproximativ 10 ore. S-a încercat un protocol de readministrare, utilizând o doză de 5 mg/zi şi care a crescut cu 5 mg/zi până la doza terapeutică. S-a reuşit astfel ca azatioprina să fie reintrodusă în schema terapeutică (5).

Methotrexatul ca şi ciclofosfamida are proprietăţi imunosupresoare foarte marcate chiar şi atunci cînd este administrat în doze mici. Din aceste motive, se utilizează în numeroase boli autoimune sau cu componentă autoimună. S-au semnalat numeroase reacţii cutanate după administrarea methotrexatului cu o legătură temporală directă între administrare şi apariţia simptomelor cutanate. Cele mai frecvente reacţii ce apar după administrarea methotrexatului sunt reacţiile cutanate de tipul papulelor eritematoase indurate localizate la extremităţile membrelor, care dispar la întreruperea terapiei sau la tratament cu cortizon sau la creşterea dozei de cortizon. S-a semnalat apariţia de eriteme diverse, persistente şi mai puţin reacţii de tip urticarian sau bronhospasm (6).

Diagnosticul reacţiilor alergice la citostatice este, în cele mai multe cazuri, un diagnostic stabilit clinic şi anamnestic. Apariţia unei reacţii care poate sugera unul dintre mecanismele reacţiilor de hipersensibilitate este însă foarte greu de deosebit de multitudinea de reacţii adverse care apar la administrarea citostaticelor.

În general, se observă dacă simptomatologia diminuă sau se remite la întreruperea administrării citostaticului respectiv şi legătura care există între administrarea acestuia şi apariţia simptomelor. Aşa cum se observă din cazurile prezentate, reacţiile pot apărea şi cu întârziere de mai multe ore.

Scanned with OKEN Scanner

Testele de diagnostic in vivo şi in vitro au o valoare redusă cu excepţia cazurilor prezentate. Desensibilizarea în cazul terapiei reacţiilor la citostatice nu este indicată şi pare a nu da rezultate. Câteva cazuri de desensibilizare reuşite, efectuate la pacienţi care au primit citostatice pentru efectul lor imunosupresor şi nu antiproliferativ, constituie o excepţie nu o regulă.

În cazul apariţiei unei reacţii alergice dar şi nealergice la administrarea unui citostatic, se procedează la administrarea altui tip de citostatic cu aceeaşi acţiune pe aceeaşi fază a ciclului celular. În general, reacţiile încrucişate nu s-au întâlnit chiar dacă ambele citostatice aparţin aceleiaşi clase chimice.

În cazul în care reacţia provocată de administrarea citostaticului nu pune în pericol viaţa bolnavului se poate încerca readministrarea citostaticului după o administrare preventivă cu corticosteroizi şi antihistaminice. Un exemplu îl constituie reacţiile produse de taxol care pot fi evitate în acest mod chiar dacă administrarea antihistaminicelor şi a corticoizilor se face concomitent cu perfuzia cu taxol. Premedicaţia este în general aceeaşi cu cea folosită la substanţele de contrast. Pentru alte citostatice, premedicaţia nu reprezintă o soluţie (17). Reacţiile de tip anafilactic produse de citostatice sunt rare şi greu de diferenţiat, se tratează ca orice reacţie alergică. Este însă important de ţinut seama că pacienţii care primesc citostatice au un sistem imun cu o reactivitate alterată, nu neapărat depresată (de exemplu, lupusul sistemic) care poate modifica reactivitatea organismului la terapia antialergică.

Bibliografie

1. DeSWARTE D., Drug allergy, In:Allergic diseases diagnosis and management, Eds. Patterson R., Grammer M.D., Greenberger P.A., Ed. Lippincott-Raven, Philadelphia, 1997, 17, 401-402.
2. WEISS R.B., Hypersensitivity reactions, Semin. Oncol., 1992, 19, 458-466.
3. POPESCU N.A., POPESCU N.A., SHEEHAN N.B. et al, Allergic reactions to cyclophosphamide delayed clinical expression associated with positive immediate skin test to drug metabolits in five patients, J. Allergy Clin. Immunol., 1996, 97(1P+1), 26-33.
4. KNOWLES S.R., GUBTA A.K., SHEAR N.H., SAUDER B., Azathioprine hypersensitivity-like: a case report and review of the literature, Clin. Experim. Dermatol., 1995, 20(4), 353-356.
5. ORTEGA J., ROBERTO T., MARTINEZ-COCERA C. et al, Desensitization to azathioprine, Invest. Allergol. Clin. Immunol., 1999, 9(3), 337-338.
6. GOARTTLER E., KUTZNER H., PETTER H.H., REQUENA L., Methotrexate induced papular eruption in patients with therapeutic diseases: a distinctive adverse cutaneous reaction produced by methotrexate in patients with collagen vascular diseases, J. Am. Acad. Dermatol., 1999, 40(sp+1), 702-707.
7. PATTERSON R., DeSWARTE D., GREENBERGER P.A., Drug allergy and protocols for management of drug allergies, Second Edition, Ocean Side Publications, 1995, 18-19.

10. REACŢII ALERGICE LA INHIBITORII DE ENZIME DE CONVERSIE

Inhibitorii de enzime de conversie *(angiotensin converting enzyme/ACE)* sunt substanţe care au capacitatea de a inhiba specific enzima de conversie a

angiotensinei I (forma inactivă) în angiotensină II (forma activă). În acest mod o serie de kinaze plasmatice printre care şi bradikinina nu mai sunt degradate, creşte concentraţia lor în ser, determinând o serie de efecte printre care unul mai important este efectul vasodilatator cu scăderea rezistenţei arteriolare periferice, cu scăderea tensiunii arteriale.

Cele mai cunoscute substanţe din această clasă sunt captoprilul, enalaprilul, capsaicinul, lisinoprilul şi difenhidramina folosite în general ca hipotensoare şi în tratamentul insuficienţei cardiace.

Administrarea pe scară largă a acestor substanţe a evidenţiat faptul că sunt foarte bine tolerate indiferent de vârsta pacientului şi au efecte secundare reduse atât ca incidenţă, cât şi ca severitate. Excepţie fac două reacţii secundare mai frecvent întâlnite ca: angioedemul şi tusea.

Angioedemul se întâlneşte la pacienţii care primesc inhibitori ACE într-o proporţie de 0,1-0,2% din pacienţii trataţi. Aproximativ 25% din pacienţii cu edem laringian indus de ACE prezintă fenomene de dispnee obstructivă gravă care au risc vital. Angioedemul indus de inhibitori de ACE se manifestă ca o tumefacţie bine delimitată a unei părţi a feţei sau a limbii sau a altor părţi moi din cavitatea bucală sau nazală. Mai rar, apare disfagie sau tulburări ale tubului digestiv (1, 2). Atunci când se manifestă ca edem angioneurotic al căilor superioare respiratorii poate produce perturbări serioase ale respiraţiei şi se poate ajunge la deces. De obicei, edemul angioneurotic indus de inhibitori ACE apare în câteva ore de la administrare sau cel mult o săptămână (2). S-au semnalat cazuri de apariţie după o administrare mult mai îndelungată.

Mecanismul de producere a edemului angioneurotic nu este cunoscut. Se presupune că la producerea edemului contribuie trei mecanisme: interacţiunea de tip antigen-anticorp, bradikinina, componente ale complementului.

În cazul primului mecanism, interacţiunea de tip antigen-anticorp, s-a observat că la administrarea prelungită a captoprilului se induce formarea de autoanticorpi dirijaţi împotriva mai multor tipuri de ţesuturi ale organismului. Aceşti anticorpi reprezintă mecanismul patogen de producere a unor afecţiuni ca: pemfigus vulgar, lupus eritematos, diferite reacţii eritematoase însă întâlnite extrem de rar ca efecte secundare ale inhibitorilor de ACE.

Complexul care se formează între captopril şi proteinele tisulare poate induce apariţia de anticorpi anticaptopril. S-au evidenţiat aceşti anticorpi în serul uman la pacienţi care au primit timp îndelungat captopril. Se poate considera că edemul care apare este o manifestare a unei reacţii de hipersensibilitate de tip I în care sunt implicaţi anticorpii anticaptopril (2, 3).

S-a observat că limfocitele pacienţilor care prezentau rash indus de captopril pot fi stimulate in vitro cu captopril şi nu cu enalapril. Diferenţa ar fi dată de prezenţa unei grupări sulfhidril în structura captoprilului care nu se regăseşte în structura enalaprilului (4). Pare clar că există un răspuns imun indus de captopril, dar este greu de afirmat care este ponderea acestui răspuns în producerea edemului. S-a observat totodată că incidenţa reacţiilor cutanate este dependentă de doza de captopril administrată. Astfel, la o doză de 450 mg/zi, incidenţa reacţiilor cutanate este de 10%, în timp ce la pacienţii care primesc 150 mg/zi, incidenţa reacţiei cutanate este de 2%. Apariţia lupusului sau a pemfigusului vulgar se face la doze mult mai mari decât dozele care induc reacţiile cutanate, respectiv de 4-5 ori mai mari decât cele ce produc reacţiile secundare.

Al doilea mecanism de producere a edemului ar putea fi legat de nivelul crescut de bradikinină sanguină. Inhibiţia ACE prin administrarea de inhibitori

Scanned with OKEN Scanner

ACE face ca bradikinina să persiste în circulaţia sanguină producând vasodilataţie, creşterea permeabilităţii vasculare, inflamaţie. Creşterea vasodilataţiei produse de bradikinină nu este legată de mecanismul renină- angiotensină sau de scăderea sau creşterea tensiunii sanguine (5). Legat de creşterea nivelului seric al bradikininei se consideră ipotetic că o acumulare de bradikinină în ţesuturi ar produce acumularea de lichide, deci edem. Dar bradikinina nu este în nici un caz singura cauză de producere a edemului.

Al treilea mecanism este legat de deficienţa acută a inhibitorilor esterazei 1 a complementului (C1-E1-complement 1-esterase inactivator). Aceste substanţe acţionează inhibând fazele iniţiale de activare ale complementului ca şi actorul Hagemann, kalicreina şi plasmina. S-a constatat că pacienţii cu edem angioneurotic ereditar prezintă diferenţe ale Ci-E1, respectiv valori de 20-30% din valoarea normală (2, 6).

Instalarea unei deficienţe acute a C1-E1 se datorează mai multor cauze: consumul brutal datorat unor factori produşi de celule neoplazice, formarea de complexe antigen-anticorp în care se înglobează şi C1-E1, dar şi inactivarea Ci-E1 de către inhibitorii de ACE sau metaboliţii acestora în anumite circumstanţe. Acest ultim mecanism a putut fi demonstrat pe modele animale (5, 7).

Alte enzime luate în consideraţie a căror deficienţă ar putea contribui la apariţia edemului angioneurotic, ar fi: alfa-1-antitripsina, carboxipeptidaza, iar dintre fracţiunile complementului, fracţiunea C4 respectiv deficienţa acestora a fost asociată cu apariţia edemului angioneurotic ereditar sau indus de inhibitorii de ACE. Dar rolul special al acestor proteine în edemul indus de inhibitorii de ACE nu este cunoscut încă (2). De asemenea, Losartanul (un inhibitor de uz oral al receptorului angiotensinei II) poate determina apariţia edemului sugerând un posibil rol al angiotensinei II în producerea acestora (10). Rolul histaminei în producerea acestui tip de edem este controversat, dar pare a fi secundar (5).

Un alt simptom asociat administrării de inhibitori de ACE este tusea. Este o tuse uscată, predominent nocturnă, care apare după o săptămână sau un interval de 6 luni de la începutul tratamentului. Incidenţa este apreciată diferit de la 0% la 37% din pacienţii trataţi, fiind mai frecventă la femei decât la bărbaţi. Tusea dispare în câteva zile de la întreruperea tratamentului cu inhibitori de ACE, nu este legată de disfuncţii ale aparatului respirator. De exemplu, pacienţii cu astm bronşic nu prezintă un risc crescut pentru producerea tusei de către inhibitorii de ACE faţă de pacienţii neastmatici. În cele mai multe cazuri, apariţia tusei nu este dependentă de doză, dar în alte cazuri apariţia şi evoluţia tusei este diminuată de scăderea dozei de inhibitori de ACE. După unele opinii, gruparea sulfhidril pare să crească incidenţa apariţiei tusei, rezistentă la terapia obişnuită antitusivă în multe cazuri ajungându-se la oprirea tratamentului cu inhibitori ACE din cauza tusei.

Mecanismul de producere nu este cunoscut mai ales că inhibitorii ACE au o acţiune clinică redusă asupra aparatului respirator (2, 8, 9).

Diagnosticul edemului şi tusei induse de inhibitorii de ACE se bazează pe stabilirea unei legături temporale evidente între administrarea acestor medicamente şi apariţia simptomelor clinice sau dispariţia simptomelor clinice după încetarea administrării.

Testele cutanate ca şi testările in vitro au o valoare limitată. Testările cutanate cu enalapril ca şi testul de transformare limfoblastică efectuate cu acest medicament au prezentat numeroase reacţii fals-negative ceea ce face îndoielnică utilizarea lor.

Scanned with OKEN Scanner

O variantă de diagnostic ar fi încercarea de identificare a deficienței de C1-E1 prin evidențierea unor valori scăzute ale complementului total ale fracțiunii C4 și chiar a enzimei C1-E1 (5).

Terapia presupune în primul rând oprirea tratamentului cu inhibitori de ACE și menținerea permeabilității căilor aeriene. În cazuri severe, se administrează subcutan 0,01 mg/kg corp adrenalină din soluție 1/1000 care poate la nevoie să fie repetată de 1-2 ori la 15-20 de minute interval. Se administrează și un antihistaminic injectabil (intravenos sau intramuscular, difenhidramină- 1-2 mg/kg corp). Pentru prevenirea reacțiilor întârziate se administrează prednison 30-50 mg la fiecare 12 ore sau metil prednisolon 40-120 mg (2).

Deși incidența edemului angioneurotic indus de inhibitoarele dc ACE este redusă, o parte importantă a acestor pacienți necesită spitalizare și terapie intensivă. Astfel, într-un studiu efectuat pe 51 152 de pacienți tratați cu inhibitori de ACE s-au diagnosticat 82 de pacienți cu angioedem. Dintre aceștia, 30% au fost spitalizați, iar 10% au necesitat măsuri de terapie intensivă (11).

S-a observat că pacienții care au prezentat în antecedente edem indus de inhibitorii de enzime de conversie au un risc crescut de a repeta acest simptom la readministrarea acestor medicamente (12). Administrarea continuă a acestor medicamente și pe perioadă lungă de timp crește de asemenea riscul de producere a edemului (11).

Tot ca factor de risc este citată și dializa renală în sensul că pacienții dializați cu dializorul AN69 cu membrane de cuprofan sau PMMA prezintă reacții de tip edem angioneurotic mult mai frecvente și mai severe când se administrează concomitent cu inhibitorii de ACE (12).

Este foarte posibil ca între membrii clasei de inhibitori de ACE să existe reacții încrucișate sau același mod de interacțiune cu organismul-gazdă. Astfel s-a constatat că pacienții care au prezentat edeme induse de captopril și care s-au remis după oprirea tratamentului au prezentat același edem când au primit enalapril. Se pare că readministrarea oricărui membru al inhibitorilor de ACE va duce la reapariția edemului la pacienții cu istoric pozitiv la această afecțiune (2). În cazul reacțiilor cutanate, așa cum am arătat, pare să existe totuși o diferență. Deci medicația de alternativă trebuie să cuprindă medicamente din altă clasă.

Nu s-au comunicat până în prezent rezultate la desensibilizare sau la administrare progresivă. Dar s-a observat că la unii pacienți cărora li s-au administrat inhibitori de ACE în mod continuu trecerea la administrarea discontinuă a redus semnificativ riscul de edem. Încercarea de administrare discontinuă a inhibitorilor de ACE la pacienții cu istoric pozitiv, dar care primeau aceste substanțe în mod continuu, a dus la câteva reușite, respectiv continuarea administrării de inhibitori de ACE. Dar riscul de reapariție a edemului la reluarea administrării de inhibitori de ACE este foarte mare. În cazul reapariției tusei, riscul este mai mare (1, 2).

Bibliografie

1. DeSHAZO R.D., KEMP S.F., Allergic reaction to drugs and biologic agents, JAMA, 1997, 278, 1895-1906.
2. ISRAILI Z.H., HALL W.D., Light-angioneurotic edema associated with angiotensin - converting enzyme inhibitor therapy, Ann. Intern. Med., 1992, 117(3), 234-242.

Scanned with OKEN Scanner

3. BI C.K., SOLTANI K., STOAM J.B. et al, Tissues - specific autoantibodies induced by captopril (Abstr.), Clin. Res., 1987, 35 922A.
4. NAVIS G.J., de JONG P.E., KALLENBERG C.G. et al., Absence of cross-reactivity between captopril and enalapril, Lancet, 1984, 1, 1017.
5. ELBO D.G., STEVENS W.J., BOSMANS J.L., An adverse reaction to angiotensin - converting enzyme inhibitors in patient with neglected C1 esterase inhibitor deficiency, J. Allergy Clin. Immunol., 1987, 99, 425-426.
6. FRANK M.M., C1 esterase inhibitor. Clinical clues to the pathophysiology of angioedema, J. Allergy Clin. Immunol., 1986, 78, 848-850.
7. CASPRITZ G., ALPERMANN H.G. et al, Influence of the new angiotensin converting enzyme inhibitor ramipril on several models of acute inflammation and the adjuvant artrit in the rat, Arzneimittelforschung, 1998, 36, 1605-1608.
8. TUGWELL S., STOKES G.S., Angiotensin converting - enzyme inhibitor agents and respiratory symptoms, Med. J. Aust., 1987, 147, 263-264.
9. STIOKES G.S., TUGWELL S., O'NEIL M.E. et al, ACE inhibitors and cough, Aust. Farm. Physician, 1988, 17, 275-276.
10. ACKER C.G., GREENBERG A., Angioedema induced by angiotensin II bloker losartan, New Engl. J. Med., 1995, 333, 1572 (Abstract).
11. BROWN J., SNOWDEN M., MARIE R. et al, Recurent angiotensin - converting enzyme inhibitor - associated angioedema, JAMA, 1997, 278(3), 232-233.
12. SCHAEFER R.M., SCHAEFER L., HORL W.H. et al, Anaphilactoid reactions during hemodialisis, Clin. Nephrol., 1994, 44, S44-S47.

11. REACŢII ALERGICE LA SĂRURI DE AUR

Sărurile de aur sunt utilizate pentru efectul lor antiinflamator în artrita reumatoidă, dar și într-o serie de afecțiuni dermatologice rezistente la terapia cu cortizon. Administrarea pe perioade îndelungate a sărurilor de aur prezintă un risc apreciabil pentru dezvoltarea reacțiilor adverse predominant cutanate. Astfel, se apreciază că 30% din pacienții tratați cu săruri de aur prezintă aceste reacții. O parte importantă a acestor reacții au ca mecanism reacțiile de hipersensibilitate deci s-a demonstrat rar prin intermediul testelor cutanate sau al testelor in vitro mecanismul alergic al acestor reacții.

S-a demonstrat însă că aurul este oxidat în organism într-o serie de metaboliți înainte de a fi prezentat celulelor T. Testarea cutanată și patch-testul efectuat la metaboliții care rezultă după oxidare cei mai importanți fiind aur I și aur III , la pacienții cu artrită reumatoidă și tratați cu săruri de aur nu au prezentat reacții pozitive. Efectuarea însă a testului de transformare limfoblastică a arătat valori pozitive la unul din șapte pacienți tratați, valori care au coincis cu hipersensibilitatea acestor pacienți la săruri de aur (1).

Ca simptomatologie clinică, administrarea sărurilor de aur produce frecvent inflamație la locul injecției (posibil ca efect advers), prurit (în special după administrarea orală a sărurilor) ca și erupții cutanate. Erupțiile cutanate pot cuprinde suprafețe mari sau pot avea caracter eritrodermic. În cazuri mai rare, se produc erupții de tip eritemato-scuamos, lichenoid sau eczematos. Sensibilizarea la săruri de aur - deși rară - poate să fie foarte severă. În toate aceste cazuri, apariția erupțiilor, mai ales când acestea au tendința de generalizare, necesită întreruperea imediată a tratamentului.

Scanned with OKEN Scanner

Sensibilizarea la săruri de aur se poate manifesta şi prin intermediul apariţiei unei dermite de contact în unele cazuri destul de severe. În cazurile de dermită de contact, patch-testul are o valoare limitată de diagnostic.

De asemenea, administrarea sărurilor de aur pe perioade lungi de timp poate duce la acumularea acestora în ţesuturi şi poate fi cauza unor erupţii şi dermatite neimunologice. Un exemplu l-ar constitui apariţia ulceraţiilor mucoasei bucale în caz că administrarea sărurilor se face per os, fără însă ca acest efect să fie datorat contactului cu mucoasa bucală a preparatului utilizat.

Bibliografie

1. GOLDERMANN R., SCHUPPE H.C., GLEICHMANN E., Adverse immune reactions to gold in rheumatoid arthritis: lack of skin reactivity, Acta Dermato-Venerol., 1933, 73(3), 22-222.
2. BONNETBLANC J.M., Cutaneous reactions to gold salts, Presse Méd., 1966, 25(32), 1555-1558.

12. REACŢII ALERGICE LA HEPARINĂ

Ca structură generală, heparina se încadrează în clasa mucopolizharidelor, fiind formată prin polimerizarea unui complex format din acidul glucuronic şi glucuronină sulfurată. Greutatea moleculară a heparinei este în strânsă legătură cu proprietăţile anticoagulante în sensul creşterii acestor proprietăţi odată cu creşterea greutăţii moleculare. Preparatele comerciale au greutăţi moleculare între 10000 şi 20000 D. Recent însă s-au introdus în practica din clinică heparina cu greutate moleculară scăzută în jur de 5000 D, dar cu proprietăţi anticoagulante remarcabile.

Administrarea pe scară largă a heparinei (preparate comerciale purificate) a evidenţiat faptul că acest preparat este bine tolerat. Dar datorită faptului că cele mai multe preparate comerciale de heparină se obţin din ţesuturi animale trebuie să se administreze cu prudenţă la pacienţii alergici. Uzual se practică o administrare de 1000 UI de testare a reactivităţii generale după care se administrează heparina în doze terapeutice (1).

Deşi bine tolerată, histamina produce o serie de efecte secundare cum ar fi: tulburări gastrice, diaree, alopecie, osteoporoză, eozinofilie. Cel mai important efect secundar este însă hemoragia. Aceasta se produce atât datorită efectelor anticoagulante ale heparinei, cât şi prin producerea trombocitopeniei.

În afară de aceste reacţii secundare, heparina produce şi o serie de reacţii care se pot încadra în reacţiile de hipersensibilitate de tip I sau IV. Administrarea locală subcutanată a heparinei produce local durere, indurație, eritem, prurit. Ca reacţii sistemice alergice, heparina poate produce: urticarie, şoc anafilactic sau numai sindrom febril (1, 2).

În afară de aceste simptome întâlnite mai frecvent la administrarea heparinei sunt şi altele întâlnite mai rar: necroză cutanată şi trombocitopenie.

Scanned with OKEN Scanner

Necroza cutanată la locul de administrare pare să fie dată de un mecanism imun, mediat IgE, dar cu posibilă implicare a mecanismelor III și IV din cadrul reacțiilor Coombs și Gell (3).

Al doilea simptom mai rar întâlnit, dar cu consecințe serioase atunci când apare, este trombocitopenia. Aceasta poate apărea ca singur simptom (foarte rar) sau asociat cu o serie de simptome alergice ca urticarie, diverse tipuri de exanteme sau prurit. Trombocitopenia apare după mai multe săptămâni de tratament, fiind precedată de simptome de tip anafilactic mult mai ușor de remarcat clinic. Mecanismul de producere a trombocitopeniei este foarte probabil unul alergic de tip II (citotoxicitate mediată de anticorpi). Oprirea administrării heparinei duce la creșteri semnificative ale numărului trombocitelor sanguine după câteva zile. S-au semnalat și cazuri paradoxale de inducere a trombocitopeniei de către heparină, dar ulterior schimbarea heparinei cu hirudină a dus la trombocitoză moderată (4).

Diagnosticul alergiei la heparină se stabilește în primul rând prin stabilirea relației care există între administrarea de heparină și apariția simptomelor sau dispariția simptomelor la oprirea administrării. În ser s-au depistat anticorpi antiheparină care ar putea fi utilizați ca argument pentru susținerea diagnosticului.

Testele cutanate efectuate la diverse tipuri de heparină au o valoare acceptabilă putând fi folosite în evidențierea reacțiilor imediate la heparină sau derivați. Există însă și numeroase reacții fals-pozitive și fals-negative.

Administrarea progresivă a fost practicată cu succes în mai multe cazuri de pacienți care prezentau reacții la unul dintre preparatele de heparină bovină și respectiv suină. Astfel, dacă unul din pacienți a prezentat reacții la heparina extrasă din țesut bovin administrarea progresivă se face cu heparina extrasă din țesut de porc. Administrarea progresivă se face după testarea cutanată *(prick)* cu rezultat negativ, utilizând următorul procedeu: administrarea de o unitate de heparină urmată de 10 unități, 100 unități și apoi 1000 de unități la interval de 20 de minute.

Desensibilizarea este extrem de rar indicată fiind însoțită de numeroase riscuri. Se practică mai mult administrarea preparatelor de alternativă de heparină. Astfel, se utilizează frecvent înlocuirea heparinei cu așa-numitele anticoagulante indirecte cum ar fi derivații de cumarină sau indondionă care are o structură chimică relativ diferită inhibând biosinteza unor factori ai coagulării. Efectul lor anticoagulant apare după o perioadă de latență destul de lungă. O altă posibilitate utilizată în unele cazuri cu succes este administrarea de heparină cu moleculă joasă atunci când există o sensibilizare la cea clasică. Heparinele cu moleculă joasă nu sunt însă lipsite de posibilitatea de a induce reacții alergice asemănătoare cu reacțiile alergice ale heparinelor clasice, dar riscul de a induce aceste reacții pare mai redus. Există însă și puncte de vedere opuse. Astfel se consideră că grupul heparinei conține o serie de substanțe înrudite/asemănătoare, dar cu greutăți moleculare diferite. Gruparea determinantă a acestor molecule nu a fost identificată încă. Se pare că este aceeași la diverse tipuri de heparină, inclusiv asemănătoare sau identică cu gruparea determinantă de la substanțele heparinoide. S-au semnalat mai multe reacții încrucișate între heparina clasică și cea cu moleculă joasă și între heparină și substanțele heparinoide. De asemenea, s-au semnalat reacții încrucișate între heparină și hirudin (component neheparinic) (5).

Un studiu în acest sens utilizează datele obținute de la 9 pacienți care prezentau reacții alergice locale la administrarea heparinei. Testele cutanate au

Scanned with OKEN Scanner

fost pozitive la 6 pacienţi pentru heparina clasică şi la 4 pentru heparina cu greutate moleculară joasă. 3 dintre aceşti 6 pacienţi au prezentat hipersensibilitate şi la heparinoizi. La doi dintre aceştia s-au detectat anticorpi de tip IgE antiheparină aceştia prezentau la locul de administrare a heparinei, necroză. Ulterior, aceştia au fost trataţi cu danaparoid hirudin şi cumarin. Dar pacienţii au prezentat reacţii alergice şi a fost nevoie să se întrerupă tratamentul care a fost continuat cu hirudin. Rezultatele, deşi pe un număr mic de cazuri, par să depăşească o simplă coincidenţă între leziunile cutanate induse de heparină, testele cutanate pozitive, prezenţa de IgE, rezultatele la administrarea de substanţe nonheparinice, dar şi legătura temporală între administrare şi apariţia leziunilor (6). Până în prezent, însă, nu se poate spune cu certitudine de ce unii pacienţi prezintă reacţii încrucişate la mai multe tipuri de heparină sau şi la heparinoizi şi alţii nu. Efectuarea testelor cutanate poate oferi o orientare mai mult sau mai puţin veridică în cazul administrării unui nou preparat la pacienţii cu istoric pozitiv la heparină clasică.

Utilizarea tot mai frecventă a heparinei cu densitate scăzută a evidenţiat faptul că şi aceste tipuri de heparină pot produce reacţii alergice, dar într-o proporţie mult mai scăzută decât heparina clasică. S-au observat în primul rând apariţia unor reacţii cutanate extrem de variate de la placarde urticariene la necroză la locul de administrare. Aceste reacţii cutanate sunt însoţite în cele mai multe cazuri de trombocitopenie. De asemenea, în unele cazuri, extensia şi severitatea acestor reacţii cutanate pot pune în pericol viaţa pacienţilor.

Mecanismele de producere sunt de tip alergic, practic fiind implicate toate cele patru tipuri de mecanisme de hipersensibilitate. Testele cutanate, ca şi în cazul heparinei clasice au valoare acceptabilă, în sensul că în prezenţa unui test negativ administrarea preparatului are un risc minim de a declanşa o reacţie alergică. Un test cutanat pozitiv la heparină cu moleculă joasă sau danaparoid sodic exclude folosirea acestor preparate şi a altor heparine cu administrare intravenoasă din cauza riscului potenţial de şoc anafilactic. Se poate administra în acest caz hirudin ca medicaţie alternativă la heparinele cu moleculă joasă, dar nu există o experienţă clinică foarte mare în utilizarea acestui preparat (7).

Alte studii au arătat că există sensibilizare încrucişată între mai multe tipuri de heparină privite din punctul de vedere al hipersensibilităţii întârziate cutanate. Astfel, unui număr de 18 pacienţi li s-au făcut teste cutanate după următorul procedeu: administrare subcutană de 300-500 UI heparină, danaparoid 375 UI şi desirudin 27 000 UI. Citirea apariţiei unei reacţii locale s-a făcut la 24, 48 şi 96 de ore şi apoi după 7 zile. Testele au fost pozitive la 15 pacienţi. Dintre aceştia, 6 au prezentat reactivitate încrucişată între heparină şi danaparoid, iar 9 pacienţi au reacţionat şi la heparina obişnuită şi la cea cu moleculă joasă (8). Este însă greu de extrapolat rezultatul acesta (şi acest mod de testare) la reacţiile şi reactivitatea încrucişată care apare la administrarea pe cale generală a heparinei şi a heparinelor cu moleculă joasă ţinând cont că se testează reactivitatea cutanată întârziată. Autorii recomandă însă acest test în utilizarea pe cale generală a heparinei şi a heparinelor cu moleculă joasă.

Bibliografie

1. PATTERSON R., DeSWARTE D., GREENBERGER P.A., Drug allergy and protocols for management of drug allergies, Ocean Side Publications, Providence, Second Edition, 1995, 6, 23-24.

Scanned with OKEN Scanner

2. HARADA A. et al, Use of bovine lung heparin to obviate anaphylactic shock caused by porcine gut heparin, Ann. Thorac. Surg., 1990, 49, 825-827.
3. McLEARN J.A., MOSCICKI R., BLOCH K.J., Adverse reactions to heparin, Ann. Allergy, 1990, 65(4), 254-259.
4. FOLWACZNY E.R., STURMER K.M., Atypical heparin induced thrombocytopenia (HIT) - heparin allergy with thrombocytosis, Chirurg., 1999, 7(5), 588-593.
5. JAPPE U., GOLLNICK N., Allergy to heparin, heparinoids and recombinant hirudin. Diagnostic and treatment alternatives, HAUTARTZ, 1999, 50(6), 406-411.
6. HARENBERG J., HUHLE A, WANG L. et al, Association of heparin induced skin lesions intracutaneous test and heparin induced IgG, Allergy, 1999, 54(4), 473-474.
7. WUTSCHERT R., PILETTA P., BOUXAMENAUX H., Adverse skin reactions to low molecular weight heparins frequency management and prevention, Drug Safety, 1999, 20(6), 515-525.
8. GRASSEGGER A., FRITSCH P., REIDER N., Delayed-type hypersensitivity and cross-reactivity to heparins and danaparoids: a prospective study, Dermatol. Surg., 2001, 27(1), 47-52.

13. REACŢII ALERGICE LA VITAMINE

Vitaminele din grupul B. S-a semnalat sporadic apariţia de reacţii anafilactice la vitaminele din grupul B în special la vitamina B_6 şi B_1. Reacţiile au fost în cele mai multe cazuri reacţii de tip I manifestate prin prurit, sindrom urticarian, rash şi mai multe cazuri de şoc anafilactic sever la vitamina B_6.

Tot la vitamina B_6 s-a semnalat apariţia de foto alergie de contact sau reapariţia reacţiilor cutanate de tip maculopapular sau eritematoscuamos după expunere la soare (1).

Administrarea orală a acestor vitamine, chiar în doze mari, scade semnificativ riscul de apariţie a reacţiilor alergice. În cazul vitaminei B_{12} s-au semnalat câteva cazuri de hipersensibilizare, dar în general această vitamină este bine tolerată atunci când este administrată pe cale orală, chiar în doze mari. S-a sugerat că alergia indusă de streptomicină ar putea fi dată şi de prezenţa vitaminei B_{12} ca impuritate, dar această idee nu a putut fi confirmată (8).

Vitamina K. Reacţiile la vitamina K sunt rare semnalându-se preponderent reacţii cutanate care apar în special la vitamina K liposolubilă (K_1). Cel mai frecvent se semnalează pruritul urmat de apariţia unor plăci eritematoase indurate la locul injecţiei. De obicei, placa regresează după oprirea tratamentului şi se vindecă fără sechele în 4-8 săptămâni. Există cazuri când, aparent fără motiv, plaga a persistat şi s-au produs excoriaţii şi leziuni inflamatorii cronice care au persistat mai multe luni (3).

În câteva cazuri, reacţiile locale la vitamina K au apărut la pacienţii cu afecţiuni hepatice.

Ca diagnostic s-a folosit patch-testul la vitamina K cu rezultate relativ bune evidenţiind reacţii de tip hipersensibilitate întârziată aşa cum este considerată apariţia papulelor indurate la nivelul locului de injecţie (4).

S-au semnalat cu o frecvenţă redusă o serie de reacţii anafilactice sau anafilactoide şi la celelalte vitamine A, C, D, constând în reacţii cutanate cum ar fi pruritul şi urticaria. Mai rar s-au semnalat reacţii de tipul bronhospasmului, edemului laringian sau şocului anafilactic. În general, diagnosticul în aceste cazuri s-a

stabilit numai pe baza legăturii care există între administrare şi apariţia simptomelor. Testările in vivo sau in vitro au prezentat rezultate greu interpretabile cu valoare diagnostică şi predictivă reduse.

Sunt de semnalat două observaţii privind vitamina A şi C. Legat de vitamina A sau de derivaţii acesteia care se aplică în preparate topice pe suprafaţa pielii pentru diferite afecţiuni dermatologice s-au semnalat cazuri de dermită de contact la vitamina A sub formă de acetat (5).

De asemenea retinoizii, derivaţi de vitamina A utilizaţi în dermatologie au în unele cazuri un efect iritant când sunt aplicaţi pe piele sănătoasă (6). Acelaşi efect iritant s-a observat şi în cazul aplicării topice a preparatelor cu vitamina E (7).

În cazul vitaminei C (acidul ascorbic) se consideră că aceasta ar putea reduce sau inhiba reacţiile cutanate (eritem, papulă) datorită unui răspuns alergic de tip I atunci când sunt aplicate local pe aceste leziuni. Mai multe studii au arătat că acidul ascorbic nu are nici un efect indiferent de doză asupra leziunilor cutanate care rezultă în urma reacţiei antigen anticorp (8).

Bibliografie

1. TAMAKA M., NIZEKI H.L., SHIMIZU S. et al, Photoallergic drug eruption due to piridoxine hydrochloride, J. Dermatol., 1996, 23(10), 708-709.
2. NAVAC L., Manifestazioni allergiche da vitamine B_{12}, Medicina Del Cavoro, 1971, 62, (5), 285-291.
3. CHUNG J.I., RAMMOS-CARO F.A., BEERS B., Hypersensitivity reactions to parenteral vitamin K, Cutis, 1999, 63(1), 33-34.
4. WONG D.A., FREEMAN S., Cutaneous allergic reaction to intramuscular vitamin K, Austr. Asian J. Dermatol., 1999, 4(3), 147-152.
5. HEIDENHEIM M., JAMEC G.B., Occupational allergic contact dermatitis from vitamina A acetate, Contact Dermat., 1995, 33(6), 439-441.
6. FLUHR J.W., VIENNE M.P., LAUZE C. et al, Tolerance profile of retinol, retinaldehyde and retinoic acid under maximized and long term clinical conditions, Dermatology, 1999, 1(suppl.), 57-60.
7. BAZZANO C., de ANGELES S., KLEIST G., Allergic contact dermatitis from topical vitamina A and E, Contact Dermat., 1996, 35(4), 261-262.
8. FORTNER B.R.Jr., DANZIGER R.E., RABINOWITZ P.S., The effect of ascorbic acid on cutaneous and nasal response to histamine and allergen, J. Allergy Clin. Immunol., 1982, 69(6), 484-488.

14. REACŢII ALERGICE LA CORTICOSTEROIZI

Corticosteroizii se utilizează în terapeutică de aproape cincizeci de ani pentru acţiunea antiinflamatoare, imunosupresoare şi, într-o măsură mai mică, citostatică.

Proprietăţile antiinflamatoare au la bază capacitatea de a inhiba fosfolipaza A2 inhibând astfel producţia de acid arahidonic şi de mediatori ai inflamaţiei ca prostaglandine, leucotriene şi tromboxani (3).

Proprietăţile imunosupresoare ale corticoizilor au făcut ca aceştia să fie utilizaţi în blocarea reacţiilor alergice de toate tipurile cu rezultate foarte bune.

Scanned with OKEN Scanner

Utilizarea extrem de largă a corticoizilor în bolile alergice nu a fost lipsită de rezultate paradoxale, semnalându-se reacții alergice la acești produși, dar incidența acestor reacții este extrem de scăzută.

Din punct de vedere clinic, s-au semnalat după administrare sistemică de cortizon, reacții ca prurit, urticarie, edem, bronhospasm, greață, vomă, dispnee, cianoză, tahicardie sau bradicardie, hipotensiune, pierderea cunoștinței, stop respirator, moarte (1). S-au semnalat reacții locale la administrarea intra-articulară, intraconjunctivală sau cutanată de tipul eritem, edem, prurit.

Medicamentele de tip cortizonic care au prezentat cele mai multe reacții sunt hidrocortizonul și metil-prednisolonul, dar alți corticoizi cum ar fi prednisonul, dexametazona, prednisolonul și triamcinolonul induc de asemenea reacții alergice. Administrarea intravenoasă crește riscul apariției unei reacții alergice induse de corticoizi. Cu excepția căii de administrare nu s-au semnalat până în prezent factori predispozanți pentru reacțiile induse de corticoizi (2).

Reacțiile apărute după administrarea corticoizilor pot fi atât imediate cât și întârziate. În cele mai multe cazuri, reacțiile apar în prima oră de la administrare având caracterul unor reacții anafilactice. Reacțiile întârziate, mult mai rar observate, apar după mai multe ore de la administrare, mai multe zile sau în cazuri de excepție reacțiile au apărut după câteva luni. Reacțiile ce apar după câteva ore nu sunt severe, având aspectul unor dermatite sau edeme (1, 2).

Reacțiile induse de corticoizi au avut în unele cazuri sfârșit letal. Cauza morții nu a fost întotdeauna anafilaxia. Astfel, un pacient de 23 de ani astmatic care a primit 300 mg hidrocortizon sodic-fosfat, i.v., a prezentat bronhospasm, cianoză, tahicardie, hipotensiune și, în final, stop cardiorespirator (4).

Alt exemplu de sfârșit letal îl constituie cazul a doi pacienți, unul de 31 de ani cu lupus sistemic și altul de 44 de ani cu sclerodermie care a primit soluție de prednison sodic, ambii 1000 mg, i.v., diluat cu dextroză 5% în perfuzie de peste 30 de minute și celălalt de peste 2 ore. Primul pacient a decedat după 11 ore, iar al doilea după 17 ore de la instalarea perfuziei. Examenul anatomopatologic a fost neconcludent (5).

În cazul pacienților cu transplant renal s-au instalat aceleași fenomene ca și la ceilalți pacienți la administrarea corticoterapiei. Astfel, un pacient cu transplant renal care a primit 1500 mg metil-prednisolon sodic într-un număr nespecificat de minute, a prezentat greață, vomă, senzație de căldură, bradicardie și apoi exitus. Alt pacient cu transplant renal care a primit metil-prednisolon sodic în doză de 1000 mg i.v. a fost găsit la 10 minute după terminarea perfuziei fără puls și respirație. Autopsia a evidențiat numai semnele unei disfuncții acute cardiace (2, 6).

Analiza cazurilor cu reacții acute la corticoizi și mai ales a deceselor care s-au semnalat la acești pacienți a evidențiat clar că aceste reacții prezintă cel puțin două mecanisme de producere: respectiv alergic și nealergic.

Mecanismele alergice răspunzătoare în special de apariția unor simptome tipice pentru acest tip de reacție cum ar fi sindromul urticarian, bronhospasmul, hipotensiunea ar putea avea la bază o reacție mediată IgE, mai rar IgG sau o acțiune directă de eliberare a histaminei de către bazofile. O explicație relativ simplistă ar presupune posibilitatea ca moleculele de glucocorticoizi să se comporte ca haptene, cuplându-se cu proteine carrier, și declanșând un răspuns imun mediat IgE. S-a demonstrat însă că numai în puține cazuri a existat un nivel crescut de IgE asociat cu reacția clinică și la el și în cazul IgG (2, 7).

Scanned with OKEN Scanner

În puține cazuri s-au evidențiat anticorpi IgE specifici la metil-prednisolon, dar cu toate acestea, s-a putut realiza în unele cazuri proba de transfer pasiv cu repetarea reacției cutanate a donatorului la primitor (8).

Cu toate aceste dubii, au existat cert pacienți cu simptome tipice anafilactice, cu teste cutanate pozitive, cu test de provocare pozitiv la care mecanismul a fost clar un mecanism alergic. Tratamentul care a cuprins în special excluderea corticoizilor sau/și tratament clasic al reacției alergice cu adrenalină, antihistaminice și beta-agoniști a avut rezultate foarte bune confirmând mecanismul alergic (2).

Mecanismele nealergice se referă la unele proprietăți ale glucocorticoizilor, posibil exacerbate de unele circumstanțe, sau de inhibiția ciclooxigenazelor.

În cazul primului mecanism s-a observat că factorul comun întâlnit la pacienții cu reacții severe la glucocorticoizi sau care au decedat, este administrarea acestor substanțe într-un interval scurt de timp 30-60 de minute în doze de peste 500 mg. De exemplu, metil-prednisolon în doze de 30 mg/kg corp sau hidrocortizon hemisuccinat în doze de 300-400 mg i.v.

Urmărirea pacienților care au primit doze mari de glucocorticoizi a evidențiat o serie de perturbări ale electroliților serici (o creștere a potasiului seric) a glicemiei, fără însă a prezenta modificări ale valorilor tensiunii arteriale. Modelele animale, respectiv administrarea la câini a 30mg/kg corp de metil-prednisolon în interval de mai puțin de 1 minut au dus la modificări ale electroliților sanguini (cu creșterea potasiului seric), dar și bradicardie și hipotensiune care s-a soldat cu moartea animalului în câteva cazuri. S-a sugerat că moartea bruscă s-a datorat colapsului cardio-vascular, aritmiilor cardiace sau stopului cardiac. Se consideră că modificările cardiace ar putea fi produse de: acțiunea directă a glucocorticoizilor asupra mușchiului cardiac sau a suprafibrelor musculare netede, modificărilor critice a concentrației ionilor la nivelul membranelor, tamponul fosfat din metil-prednisolon-sodic, combinat cu calciul au dus la modificări ale integrității miocardului (6). Cu toate acestea, există o serie de studii care arată că nu întotdeauna se întâmplă să apară aceste modificări cardiace sau ale electroliților plasmatici. Astfel, administrarea de metil-prednisolon sodic în 20 de doze la 10 minute de 1000 mg la 6 transplantați renal nu a dus la modificări majore ale ritmului cardiac, tensiunii arteriale sau electroliților sanguini (creșterea potasiului însă a fost prezentă) (9). Acest fapt dovedește că pentru apariția unor modificări majore la administrarea rapidă a glucocorticoizilor sunt necesare niște circumstanțe care, până în prezent, sunt puțin cunoscute. De exemplu, s-au semnalat reacții de acest tip dintre care unele au sfârșit prin deces la pacienții cu astm (foarte sever, cu sensibilitate la aspirină) sau la pacienții care au primit anterior administrării glucocorticoizilor furosemid (afectează metabolismul calciului sau efect vasodilatator aditiv) (2). După unele studii și pacienții cu transplant renal ar fi predispuși la acest tip de reacție la glucocorticoizi prin perturbarea hemodinamică și metabolică pe care o prezintă ca și pacienții cu nefrită lupică.

Un alt mecanism implicat în producerea bronhospasmului în special și posibil a celorlalte simptome care apar la administrarea rapidă a glucocorticoizilor ar fi inhibarea ciclooxigenazei. Acest mecanism s-ar întâlni în special la pacienții cu sensibilitate la aspirină, care prin creșterea producției de leucotriene ar produce bronhospasm mimând o reacție alergică care evoluează cu bronhospasm, administrarea de glucocorticoizi în aceste cazuri ar fi total contraindicată (2).

Diagnosticul reacțiilor alergice și nealergice la glucocorticoizi este în cele mai multe cazuri unul clinic, simptomatologia apărând la administrarea acestor preparate.

Scanned with OKEN Scanner

În cazul reacțiilor cu mecanism nealergic sunt de menționat câteva cazuri din literatură cînd administrarea rapidă de doze mari de glucocorticoizi a dus la apariția modificărilor de ritm cardiac și la stop cardiac după mai multe ore de la terminarea administrării (perfuziei). De regulă, simptomele apar imediat după terminarea administrării dar s-au semnalat cazuri de moarte subită la câteva ore, un caz de excepție a fost la 17 ore. De asemenea, reacțiile severe sau decesele pot să nu apară după prima administrare rapidă de glucocorticoizi și în doza mare, ci la următoarele. În cazul acestor reacții, testele cutanate efectuate prin administrare intradermică sau patch-test nu au nici o valoare.

În cazul reacțiilor alergice adevărate la glucocorticoizi manifestate prin urticarie, angioedem, bronhospasm, anafilaxie, testele cutanate par să aibă o valoare diagnostică sau predictivă acceptabilă. Cel mai sensibil test cutanat pare să fie în cazul glucocorticoizilor administrarea intradermică. Într-un studiu efectuat pe 25 de pacienți alergici la glucocorticoizi, administrarea intradermică a fost corelată cu apariția simptomelor anafilactice în 19 cazuri. Valoarea predictivă a testelor pozitive la glucocorticoizi pare să fie însă mai redusă decât valoarea diagnostică (2).

Testarea intradermică se practică la aproape toți componenții de uz comercial ai glucocorticoizilor folosind diluțiile de 1/1000; 1/100; 1/10. În caz de rezultate negative se poate utiliza preparatul în forma comercială. Cantitatea este de 0,05 ml din fiecare preparat (10).

Patch-testul la glucocorticoizi, deși utilizat, are o sensibilitate mai redusă decât testul intradermal. S-a executat patch-testul la majoritatea glucocorticoizilor. Se recomandă ca patch-testul să se facă la corticoizii în soluție (nu unguente cu corticoizi). Concentrațiile soluțiilor cu care se execută patch- testul sunt cele comerciale. Dar s-a semnalat faptul că, în multe cazuri, patch- testul la triamcinolon produce frecvent reacții fals-pozitive, iar folosirea la patch- test a diluțiilor comerciale poate bloca reacțiile de hipersensibilitate care pot apărea la nivelul patch-testului, producând rezultate fals-negative (10, 11). Alte studii consideră că pentru efectuarea patch-testului în condiții cât mai bune este necesar să se folosească drept vehicul etanolul sau petrolatum, concentrația de glucocorticoizi fiind de 1%. Tot acest studiu cosideră că la concentrațiile mai mari nu ar fi influențată (inhibată) desfășurarea patch-testului (12). Tot în scop diagnostic și mai puțin terapeutic se poate efectua numai în cazul de reacție cu mecanism presupus a fi alergic la glucocorticoizi (deci reacția nu urmează după aplicarea rapidă, i.v. a unor doze mari de cortizon) testul de provocare sau testul administrării progresive, ca la orice test de provocare apreciindu-se raportul beneficiu/risc.

Nici testul de provocare nu este însă foarte cert. Într-un studiu efectuat pe 32 de pacienți alergici la hidrocortizon și metil-prednisolon testarea cutanată a fost pozitivă în 20 de cazuri, iar testul de provocare a fost pozitiv numai în 3 cazuri.

S-a stabilit și un protocol de diagnostic pentru reacțiile alergice la glucocorticoizi:

- semne și simptome clinice asociate reacției alergice de tip I cum ar fi: urticarie, angioedem, bronhospasm, șoc;
- teste cutanate pozitive respectiv prick-test pozitiv cert față de martor;
- test de provocare pozitiv (excepție cazurile cu șoc).

Terapia reacțiilor alergice la prednison presupune utilizarea mijloacelor terapeutice cunoscute cum ar fi adrenalina, antihistaminicele, beta-agoniștilor și

Scanned with OKEN Scanner

restul de medicamente simptomatice în funcţie de tipul şi gravitatea simptomelor prezentate.

S-au utilizat şi teste ELISA pentru determinarea prezenţei anticorpilor de tip IgG la hidrocortizon la pacienţii care au prezentat reacţii de hipersensibilitate întârziată la hidrocortizon. Din 25 de pacienţi testaţi, 7 au prezentat aceşti anticorpi fără însă a se putea spune cu certitudine dacă aceşti 7 pacienţi vor dezvolta o reacţie de tip III sau I la administrarea de hidrocortizon (7). Terapia reacţiilor nealergice care apar la administrarea glucocorticoizilor presupune, în primul rând, monitorizarea pacientului atât a funcţiilor vitale, cât şi a constantelor biologice mai ales electroliţii sanguini şi corecţia rapidă a modificărilor apărute. Se pot administra în aceste cazuri preparate de calciu în funcţie de valorile electroliţilor sanguini cu rol de stabilizatori de membrane (11).

Diagnosticul hipersensibilităţii întârziate la corticosteroizi administraţi local se face utilizând serii de glucocorticoizi conţinând în special tixocortal pivalat (1% în petrolatum) pentru a decela hipersensibilitatea la hidrocortizon şi alţi corticosteroizi.

La aceşti pacienţi cu hipersensibilitate întârziată la corticosteroizi cu aplicare topică s-au putut pune în evidenţă în unele cazuri teste cutanate (administrare intradermică) pozitive dovedind faptul că o cale de hipersensibilizare la glucocorticoizi este administrarea topică. În general, hipersensibilizarea prin administrarea topică apare foarte importantă la pacienţii cu dermită de stază, eczeme la diverse alergene cu evoluţie îndelungată. Se apreciază că hipersensibilitatea la corticosteroizi apare în 2-5% din totalul eczemelor tratate cu aceste substanţe (13).

Terapia reacţiilor cutanate produse de glucocorticoizi presupune, în primul rând, evitarea administrării acestora la care se adaugă terapia antiinflamatoare şi antialergică în funcţie de predominenţa simptomelor specifice dermitei de contact.

Reactivitatea încrucişată a diverşilor glucocorticoizi ca şi capacitatea acestora de a induce un răspuns alergic sau nealergic în afara proprietăţilor lor farmaceutice variază în funcţie de tipul fiecărui glucocorticoid.

Cele mai multe reacţii alergice pare să le producă hidrocortizonul acetat urmat de hidrocortizonul succinat (Na), metil-prednisolon succinat, iar într-o mai mică măsură beta-metazona, dexametazona, şi prednisonul, prednisolonul, triamcinolonul (10). Desigur, această ierarhie este influenţată şi de numărul tratamentelor efectuate cu fiecare component, ca şi de faptul că numărul cauzelor semnalate de reacţii alergice sau nealergice la hidrocortizon este foarte mic. Sunt cunoscute în literatură (Medline, 1966-1997), în jur de 60-70 de cazuri şi un număr de 10 cazuri cu sfârşit letal (2).

Pare surprinzător că hidrocortizonul care este un hormon steroid să producă cele mai multe reacţii. Este foarte posibil ca transformarea în succinat să modifice toleranţa sa în organism. S-au observat cazuri de reacţie anafilactică la metil-prednisolon succinat, dar nu la metil-prednisolon acetat la acelaşi pacient (15). Sau un alt pacient care prezenta test intradermic pozitiv la hidrocortizon sodic succinat şi la metil-prednisolon sodic succinat, dar nu la hidrocortizon acetat sau metil-prednisolon acetat (10).

Se pune problema în ce măsură un pacient care primeşte prednison pe cale orală poate tolera alt preparat cortizonic administrat intravenos. Răspunsul este dificil de dat, o serie de date aducând testele cutanate la glucocorticoidul care

Scanned with OKEN Scanner

urmează să fie administrat intravenos. Dar indiferent de rezultatul testelor cutanate, incertitudinea cu privire la administrarea unui nou corticoid persistă. S-a semnalat un caz al unui copil de 14 ani care a dezvoltat reacție buloasă la prednison, dar a tolerat administrarea intravenoasă de metil-prednisolon (16).

Nu există nici o certitudine că dacă un pacient reacționează la administrarea orală de corticosteroizi va tolera administrarea intravenoasă a aceluiași corticoid sau a altora.

Este de asemenea dificil de prevăzut ce se va întâmpla în situația în care un pacient prezintă reacție la metil-prednisolon sau hidrocortizon și primește intravenos dexametazonă, prednisolon sau prednison. S-a semnalat un caz în care un pacient prezenta prurit și sindrom urticarian la administrarea metil-prednisolonului intravenos cât și a dexametazonului intramuscular, dar tolera administrarea de beta-metazonă injectabilă și prednisolon oral (17). Unii autori sugerează că acest comportament poate fi considerat o regulă generală, dar la care există și unele excepții (2).

Dificultățile de a stabili o regulă generală se datorează în primul rând numărului de cazuri extrem de mic cunoscute până în prezent, dar și relativității rezultatelor obținute la testele cutanate.

Există și o falsă reacție alergică la glucocorticoizi. Este cazul reacțiilor alergice care se dezvoltă la o serie de substanțe ca: metil-bisulfit sau la carboxi-metil-celuloză care sunt folosite ca aditivi în preparatele comerciale de glucocorticoizi.

Carboxi metil-celuloza este un polimer cu o greutate moleculară cuprinsă între 21 000 și 500 000 D. S-au semnalat reacții alergice constând în eritem la locul injecției, sindrom urticarian și șoc. În general, presupunem că ne aflăm în fața unei reacții alergice când pacientul prezintă reacție alergică la un singur tip de glucocorticoid. În caz de suspiciune sunt necesare testele cutanate atât cu preparatul comercial cât și cu preparatul în stare pură. Datele din istoricul bolnavului, cu alte episoade de reacție alergică de tip I legate de contactul cu acești aditivi care mai pot fi găsite în alte preparate medicamentoase sau alimente, sunt extrem de utile pentru diagnostic. Frecvent, preparatele cu triamcinolon conțin carboxi metil-celuloză.

Bibliografie

1. PIZZUTI P., LIOTE F., CERF-PAYRASTRE F. et al, Hypersensitivity to glucocorticoids: does it exist?, Rev. Rhum. Engl. Ed., 1996, 63, 223-226.
2. KAMM G.I., HAGMEYER K.O., Allergic type reaction to corticosteroids, Ann. Pharmacol., 1999, 23, 451-460.
3. WOLVERTON S.E., WILKIN J.K., Systemic drugs for skin diseases, W.B. Saunders Co., Philadelphia, 1991, 4, 88-126.
4. AL. MAHDI H., HALL M., Anaphilaxis and hydrocortisone, Ann. Intern. Med., 1988, 108, 487-488.
5. BOCANEGRA T.S., CASTANEGA M.O., ESPINOZA L.R., Sudden death after methyprednisolone pulse therapy, Ann. Intern. Med., 1981, 95, 82-86.
6. McDOUGT B.A., WHITTER F.C., CROSS D.E., Sudden death after bolus steroid therapy for acute rejection, Transplant Proc., 1976, 8, 493-496.
7. WILKINSON S.M., MATTEY L., BECK M.H., IgG antibodies and eary intradermal reactions to hydrocortisone in patients with cutaneous delayed type hypersensitivity to hydrocortisone, Br. J. Dermatol., 1994, 131, 495-498.
8. PRYSE-PHILIPS W.E., CHANRA R.K., ROSE B., Anaphilactic reaction to methylpredisolon pulses therapy for multiple sclerosis, neurology, 1984, 34, 1119-1121.

Scanned with OKEN Scanner

9. THOMPSON J.F., CHALMERS D.H.,WOOD R.F. et al., Sudden death following high dose i.v. methylprednisolon, Transplantation, 1983, 36, 594-596
10. AGUTTES M.M., MICHELEN V., LEYNADIER F. et al, Systemic allergic reaction to corticosteroids, J. Asthma, 1991, 28(5), 329-339.
11. ISAKSSON M., ANDERSEN K.E., BRANDAO F.M. et al, Patch testing with corticosteroids mixed in Europe. A multicenter study of the EECDRG., Contact Dermat., 2000, 42(1), 27-35.
12. WILKINSON S.M., BECK M.H., Corticosteroizi contact hypersensitivity: what vehicle and concentration, Contact Dermat., 1996, 34(5), 305-308.
13. WILKINSON S.M., Hypersensitivity to topical corticosteroids, Clin. Exper. Dermatol., 1994, 19(1), 1-11.
14. REVEILLEAU-RICHARD S., HAVARRE C., COSTOT A., Hypersensitivity to glucocorticoids: reflection on a published case report sample, Therapie, 1995, 50(5), 439-446.
15. FREEDMAN M.D., SHOCKET A.L., CHAPEL N., Anaphilaxis after intravenous methylprednisolone administration, J. Am. Med. Assoc., 1981, 245, 607-608.
16. LEW D.H., HIGGINE G.C., SKINNER R.B., Adverse reaction to prednisolone in a patient with systemic lupus, Pediatr. Dermatol., 1999, 16(2), 146-150.
17. BECQ H., DEQUEKER J., Hypersensitivity reaction to pulse dose to methylprednisolone. A case report, Acta Clin. Belg., 1983, 38 262-264.

15. REACŢII ALERGICE LA DINITROCLORBENZEN (DNCB)

Dinitroclorbenzen (cholo-2-4-dinitroclorbenzen) nu este un medicament, dar această substanţă are un potenţial crescut de inducere a unui răspuns imun, fiind folosită de mai mulţi ani pentru a induce o sensibilitate de contact experimentală. Sensibilizarea la DNCB se întâlneşte ocazional la muncitorii din diverse profesii.

Dermita produsă la pacienţii hipersensibilizaţi la această substanţă se caracterizează prin apariţia de eritem veziculo-bulos care uneori confluează realizând zone întinse zemuinde pe toată suprafaţa de contact. Apariţia simptomelor este foarte promptă ori de câte ori persoana hipersensibilizată are contact cu această substanţă (1).

Terapeutic, DNCB a fost folosit sporadic în tratamentul local al peladei. Aplicarea în zona lipsită de pilozitate ar induce un răspuns imun celular local care ar favoriza reluarea ciclului de evoluţie al bulbului firului de păr.

Capacitatea de a induce constant un răspuns imun cutanat mediat celular a fost folosită ca test pentru investigarea imunităţii celulare. Astfel, absenţa obţinerii unei sensibilizări la DNCB sau absenţa unui răspuns imun manifestat printr-o reacţie cutanată a fost interpretată ca un deficit imunologic al mecanismelor de hipersensibilitate întârziată, respectiv a limfocitelor T. În prezent, testul la DNCB se foloseşte încă pentru a investiga răspunsul imun celular, respectiv gradul de funcţionalitate a limfocitelor T. Este însă o apreciere generală a limfocitelor T participante la răspunsul imun celular din cadrul hipersensibilităţii de contact şi nu oferă date despre subpopulaţiile de limfocite T implicate în acest răspuns.

De exemplu, testul cu DNCB efectuat la 276 de pacienţi cu limfom T cutanat *(mycozis fungoides)* şi sindrom Sézary a arătat o proporţie de sensibilizare cuprinsă între 32% şi 67%, faţă de 95% cât este în medie la indivizii normali.

Scanned with OKEN Scanner

Diferența este explicată prin existența deficitului imun celular respectiv a limfocitelor T care apare în aceste afecțiuni (2).

Legat de DNCB este interesant faptul că există între cloramfenicol și DNCB reacții de sensibilitate încrucișată. Aceste reacții încrucișate au fost observate la 40% din cazuri. Aprecierea s-a făcut pe un lot de 30 de pacienți (3).

Bibliografie

1. CRONIN E., Contact Dermat., Churchill Livingstone, Edinburgh, 1983, 8, 401-402.
2. VONDERHEID E.C., EKBOTA S.K, KERRIGAN K. et al, The prognostic significance of delayed hypersensitivity to dinitrochlorobenzene and mechlorethamine hydrochloride in cutaneous T cell lymphoma, J. Invest. Dermatol., 1998, 110(6), 946-950.
3. SCHWANKAND JIRASEK, cit. de CRONIN E., In: Contact Dermat., Churchill Livingstone, Edinburgh, 1983, 205.

16. REACȚII ALERGICE ÎN CURSUL HEMODIALIZEI ITERATIVE

Utilizarea la tot mai mulți pacienți cu insuficiență renală ireductibilă a dializei, ca metodă de tratament a condus la evidențierea a numeroase reacții cu manifestări clinice diverse care apar în cursul acestui procedeu terapeutic. Un grup din aceste reacții îl constituie reacțiile de hipersensibilitate.

Sunt importante în special reacțiile de hipersensibilitate imediată care apar în cursul dializei cum ar fi: urticaria, angioedemul, bronhospasmul, șocul anafilactic, stopul cardiorespirator (1). Gravitatea acestor simptome este accentuată de situația specială pe care o prezintă bolnavii dializați, tulburărilor hidroelectrolitice, încărcări cardiopulmonare, hipertensiunii arteriale.

Cauzele reacțiilor anafilactice și, în special, a șocului anafilactic se datorează în special medicației primite de bolnavul dializat, dar și substanțelor folosite în cursul dializei. Dintre medicamentele care ar putea constitui o cauză de șoc anafilactic, primite de pacienții dializați sunt: heparina, protamina, captoprilul etc.

Dintre soluțiile utilizate în dializă, etilenoxidul este responsabil pentru majoritatea reacțiilor alergice de tip I întâlnite în cursul dializei. Reacțiile produse de etilenoxid sunt de obicei severe, punând de multe ori în pericol viața pacientului. Etilenoxidul se conjugă cu albumina devenind în acest mod un antigen deosebit de puternic. În prezent, etilenoxidul este folosit pentru sterilizarea materialelor medicale ce nu pot fi sterilizate prin căldură. Tendința este să se renunțe la sterilizarea cu etilenoxid în special datorită accidentelor alergice pe care le produc și să se efectueze prin alte metode cum ar fi: razele gamma. Alte mecanisme care contribuie la apariția reacțiilor alergice sau pseudoalergice care apar în cursul dializei sunt: activarea sistemului bradikinazic, apariția de anafilatoxine prin activarea complementului apariția de substanțe cu rol bronhoconstrictor (adenozina) prin procesul de tratare a apei.

Scanned with OKEN Scanner

Activarea sistemului bradikininei se datorează în special membranelor folosite în dializă (Dializor AN 69) care conţin în componenţa lor un copolimer din poliacrilonitril şi sulfonat de sodiu şi activează sistemul bradikininelor. Stimulează cascada kalicreinelor cu apariţia în exces a bradikininei cu efectele sale cunoscute. S-a evidenţiat că administrarea de inhibitori de ACE la pacienţii dializaţi cu dializorul AN 69 face să crească incidenţa de reacţii alergice (2).

De asemenea, în cazul reutilizării dializoarelor se pot produce reacţii alergice sau pseudoalergice la o serie de produse bacteriene apărute prin contaminarea bacteriană sau prin efectul alergizant al formaldehidei sau al glutaraldehidei tot datorită contaminării. În cursul dializei apar la o serie de pacienţi simptome cum ar fi durerea toracică care nu au mecanisme alergice. Cauza acestor simptome ar putea fi absorbţia unor substanţe proteice eliberate de membranele utilizate la dializă sau/şi la spălarea insuficientă a dializoarelor înainte de folosire (3).

Diagnosticul reacţiilor alergice apărute în dializă presupune în primul rând un diagnostic clinic, mai ales când este vorba despre apariţia şocului anafilactic.

Este important faptul că sensibilizarea la etilenoxid este variabilă, putând apărea la câteva zile sau după mai multe luni. De asemenea, circumstanţele producerii unei reacţii alergice în cursul dializei se pot întâlni la primele şedinţe de dializă sau după un număr nedeterminat de şedinţe de hemodializă.

Diagnsoticul etiologic trebuie să stabilească rapid dacă reacţia alergică apărută este dată de un medicament folosit la pacienţii dializaţi sau de o substanţă folosită sau apărută prin contaminarea în cursul dializei. De cele mai multe ori, cauza o constituie etilenoxidul. Alte substanţe folosite sau apărute în cursul dializei au o incidenţă mai redusă.

Se utilizează ca diagnostic prezenţa anticorpilor de tip IgE anti-etilenoxid prin metoda ELISA sau RAST cu rezultate relativ bune. Testele cutanate nu sunt neconcordante în special datorită reacţiilor fals-pozitive sau fals-negative care apar. Reactivitatea imună a acestor pacienţi fiind modificată prin deficit imun, perturbarea reţelei de citokine, perturbarea reactivităţii cutanate. Desensibilizarea la pacienţii dializaţi nu se practică, indiferent dacă reacţia a apărut la etilenoxid sau la medicamentele administrate în cursul dializei sau în perioada dintre şedinţele de dializă (4). Administrarea progresivă a medicamentelor folosite în dializă care ridică suspiciuni nu au o contraindicaţie absolută dar nu se practică necesitând o evaluare foarte amănunţită a stării clinice a bolnavilor, a reactivităţii imune ca şi a raportului risc/beneficiu. Tehnic, administrarea progresivă este necesar să se efectueze între perioadele dintre şedinţele de dializă şi să se continue administrarea medicamentului şi în cursul şedinţei de dializă, altfel efectul obţinut este compromis, ceea ce ridică numeroase probleme.

De cele mai multe ori, când se presupune apariţia reacţiilor alergice la etilenoxid se vor folosi dializoare la care nu se utilizează această substanţă.

S-a constatat că la pacienţii care utilizează dializoare AN 69 şi inhibitori de ACE şi care prezintă reacţii alergice, este suficientă fie schimbarea tipului de dializor şi continuarea tratamentului cu inhibitori de ACE, fie renunţarea la tratamentul cu ACE (5).

În cele mai multe cazuri, măsurile profilactice: spălări corespunzătoare ale dializoarelor, reutilizarea membranelor de dializă la parametri funcţionali şi schimbarea tipului de dializor ca şi alte măsuri profilactice specifice sunt suficiente pentru a preveni reacţiile alergice datorate în principal condiţiilor tehnice de efectuare a dializei.

Scanned with OKEN Scanner

În caz de reacție acută (șoc anafilactic) se oprește imediat ședința de hemodializă prin clamparea liniilor sanguine și îndepărtarea acestora fără returnarea sângelui rămas în circulația extracorporală.

Se administrează soluții hipertonice, vasopresoare de tip epinefrină și intubație dacă este necesar (6). Adrenalina și glucocorticoizii se vor administra pentru simptomatologiile de tip anafilactic.

În cazul dializei peritoneale, folosirea icodextrinului ca agent osmotic nu a evidențiat reacții alergice sau de altă natură până în prezent. S-au semnalat totuși câteva reacții cutanate datorate hipersensibilității la acest medicament. Aceste erupții au apărut la 10-15 zile de la inițierea tratamentului cu icodextrin și au avut caracterul de erupții psoriaziforme, dar întâlnite la palme și plante, iar într-un caz din trei erupția a fost generalizată de tip pustulos. Toate cele trei cazuri prezentate au necesitat întreruperea tratamentului sau s-a trecut la administrarea intermitentă.

Pacientul cu exantem generalizat a prezentat aceeași erupție la readministrarea icodextrinului. Mecanismul este cel mai probabil alergic.

Bibliografie

1. LEMKE H.K., HEIDLAND A., SCHAEFER R.M., Hypersensitivity reactions during haemodialysis role of complement fragments and ethylene oxid antibodies, Nephrol. Dial. Treat., 1990, 5, 265-269.
2. GRAMMER L.C., PATTERSON R., IgE against ethylenoxide altered human serum albumin (ETO-HSA) as etiologic agent in allergic reactions of hemodialysis patients, Artif. Organs, 1987, 11, 97-99.
3. URSEA N., Biocompatibilitatea membranelor de dializă, În: Rinichiul artificial, Eds. N. Ursea, Fundația Română a Rinichiului, 1997, 31, 1079-1081.
4. PATTERSON R., DeSWARTE R.D., GREENBERGER P.A. et al, Drug allergy and protocols for management of drug allergies, Ocean Side Publications, Providence, 1995, 3, 14-15.
5. PARNES E.L., SHAPIRO B.W., Anaphylactic reaction in haemodialysis patients treated with the AN 69 dialyzers, Kidney Int., 1991, 40, 1148-1152.
6. PENESCU M., KLAIN C., Incidentele, accidentele și complicațiile hemodializei, În: Rinichiul artificial, Eds. Nicolae Ursea, Fundația Română a Rinichiului, 1997, 10, 372-373.
7. VALENCE A., LEBRUN-VIGNES B., DESCAMPS V., Icodextrin cutaneous hypersensitivity: report of 3 psoriasiform cases, Arch. Dermatol., 2001, 137(3), 309-310.

17. SINDROMUL DE HIPERSENSIBILITATE LA MEDICAMENTE (SHM)

Noțiunea de sindrom de hipersensibilitate la medicamente a apărut ca o extindere a noțiunii de sindrom de hipersensibilitate la anticonvulsivante.

Privind istoric, din anul 1940, odată cu extinderea utilizării hidantoinei s-a constatat apariția unor reacții ca: rash, febră, eozinofilie, alături de alte reacții diverse care însoțeau administrarea de hidantoină. Introducerea în terapeutică a altor anticonvulsivante a dus la apariția acelorași simptome ceea ce a făcut pe

Scanned with OKEN Scanner

Chainen în 1950 (1) să descrie așa-numita sensibilitate la "dilantin", respectiv o reacție sistemică asociată cu administrarea acestui medicament.

Pe parcursul timpului s-a constatat că și alte anticonvulsivante cu formulă aromatică ca fenobarbitalul, carbamazepina sau chiar lamotrigina (fără structură aromatică) pot induce aceste reacții.

În anul 1988 este utilizat pentru prima oară termenul de sindrom de hipersensibilitate la anticonvulsivante pentru a desemna o entitate clinică prin febră, rash și implicarea organelor interne, simptomatică sau asimptomatică (2).

De semnalat că, în anul 1987, Saltzstein evidențiază că există diferențe între reacțiile cutanate induse de medicamente cu evoluție de tip pseudolimfom, fără afectarea organelor interne, și eozinofilie și alte cazuri care evoluează ca reacție cutanată de tip pseudolimfom, febră, eozinofilie și afectarea organelor interne, punct de vedere care este menținut și astăzi.

Observațiile acumulate despre această reacție particulară indusă de anticonvulsivante au evidențiat că numeroase alte medicamente pot induce acest sindrom.

Astfel, s-a constatat acest tip de reacție la administrarea unor sulfamide (dapsonă). Alte medicamente la care s-a semnalat apariția acestui sindrom sunt: minociclină , terbinafină, azatioprină, allopurinol.

Denumirea acestor reacții specifice s-a făcut în funcție de medicamentul inductor respectiv: reacție de hipersensibilitate la dapsonă (sindrom indus de dapsonă), sindrom indus de allopurinol sau denumind reacția, nu tipul de medicament inductor: erupție extensivă, reacție masivă, toxicitate multisistemică, complicații multiple (3). Alte denumiri sugerau asemănarea cu unele afecțiuni deja cunoscute: *mononucleosys-like syndrome, Kawasaki-like syndrome,* sau chiar reacție potențial fatală la medicamente datorată evoluției letale a unor cazuri.

Aceste observații au dus la ideea că unii pacienți prezintă un mod particular de reacție la medicamente chiar medicamente cu structuri chimice diferite. Acest mod particular de reacție a fost denumit sindrom de hipersensibilitate la anticonvulsivante, iar ulterior a fost denumit sindrom de hipersensibilitate la medicamente. Termenul de hipersensibilitate nu se referă la un răspuns alergic (de hipersensibilizare alergică la medicamentele inductoare), ci se referă la un răspuns alterat neimun, exagerat al unor pacienți la aceste medicamente.

Desigur, multe reacții la medicamente pot fi considerate de hipersensibilitate justificat sau nu, dar în acest caz termenul de hipersensibilitate exprimă o reacție cutanată cu evoluție severă însoțită de numeroase alte simptome necutanate.

Din punct de vedere clinic, în forma lui completă, sindromul de hipersensibilitate la medicamente cuprinde: erupții cutanate severe, febră, limfadenopatie, hepatită, numeroase anomalii hematologice, eozinofilie și limfocite atipice, în special și implicarea unuia sau mai multor organe interne. Această ultimă caracteristică diferențiază sindromul de hipersensibilitate de alte erupții cutanate, în special erupțiile de tip pseudolimfoid care pot evolua asociate cu sindrom febril.

Incidența generală este greu de apreciat datorită mai multor grupe de medicamente care pot să îl inducă. În general cifra de referință este incidența dată de anticonvulsivante, respectiv între 1 la 1000 și 4-5 la 10 000 de administrări. Mortalitatea acestui sindrom este apreciată la în jur de 10%. Simptomele clinice apar de obicei la 2-6 ore de la administrarea primei doze a medicamentului inductor. La readministrare, simptomele clinice apar mult mai rapid, uneori, chiar în prima zi de administrare, dacă pacientul a prezentat un istoric pozitiv

Scanned with OKEN Scanner

pentru acest medicament. Dacă pacientul a efectuat mai multe cure cu medicamentul respectiv, prelungite, riscul de apariție a SHM este mai mare (4).

În cele mai multe cazuri, febra și rash-ul sunt primele simptome. Febra este simptomul care se regăsește în majoritatea cazurilor, mimând o febră de tip infecțios cu vârful febril de 40 de grade. În general, febra precedă celelalte simptome cu mai multe zile. După oprirea medicației inductoare, febra poate persista sub formă discontinuă. Erupțiile cutanate au inițial aspectul de plăci eritematomaculare sau de eriteme morbiliforme. Primele segmente corporale care sunt afectate sunt: fața, toracele superior, extremitățile mâinilor, ulterior membrele inferioare.

Treptat, caracterul eritematos al leziunilor dispare, acestea devin infiltrate și indurate cu apariția unui edem folicular accentuat. Leziunile cutanate pot conflua realizând frecvent eritrodermie. Apare un edem periorbital sau facial caracteristic care poate avea o evoluție severă, accentuându-se treptat, distorsionând frecvent figura. Edemul poate induce apariția de vezicule și bule și pot apărea pustule sterile. De remarcat faptul că nu există necroză la nivelul epidermului, deosebindu-se astfel de necroliza epidermică toxică. Extrem de rar erupția poate lua aspectul unui eritem polimorf sau a unei necrolize toxice epidermice sau în cazuri atipice erupția poate avea aspect purpuric mai ales pe picioare, iar la rezoluție apar descuamări. Alt mod de prezentare al erupției cutanate este dermatita exfoliativă care poate fi asociată cu leziuni ale mucoaselor, cheilită, eroziuni ale mucoaselor bucală și faringiană. Efectuarea unei biopsii cutanate arată un infiltrat limfocitar dens și difuz, sau superficial și perivascular. În funcție de localizarea biopsiei se întâlnesc grade variabile de edem și spongioză. Variabil la nivelul dermului se pot întâlni eozinofile. De asemenea, uneori se pot întâlni limfocite atipice cu epidermotropism, simulând micozisul fungoid (5, 6).

Adenopatia poate fi atât localizată cât și generalizată, o localizare mai frecventă fiind submandibular. Examenul histologic din ganglionii limfatici evidențiază atât aspecte benigne cum ar fi o hiperplazie limfoidă benignă, cu păstrarea arhitecturii ganglionare, cât și maligne. În acest ultim caz, se constată apariția unei hiperplazii atipice, respectiv un infiltrat polimorf dens constând în celule atipice, celule plasmatice, histiocite, și eozinofile cu arie de edem, necroză și mitoze atipice, dar fără celule Reed-Stenberg, fără invazie capsulară, dar cu distrugerea parțială a arhitecturii ganglionare. Aspectul simulează aspectul histologic ganglionar al unui limfom malign.

Întreruperea tratamentului cu medicamentul inductor duce la refacerea lentă a aspectului ganglionilor limfatici și remiterea adenopatiei (6).

Ficatul reprezintă cel mai afectat organ intern, hepatomegalia fiind un simptom frecvent fără să fie asociată cu splenomegalie. Frecvent se întâlnesc creșteri izolate ale transaminazelor chiar după întreruperea tratamentului inductor. Frecvent apare hepatită anictерică. Dacă apare icterul este un semn pronostic foarte prost. Examenul histologic hepatic evidențiază zone de necroză hepatică sau în cazuri mai avansate se întâlnește o necroză diseminată care explică insuficiența hepatică. Când există afectare hepatică, mortalitatea variază între 18 și 40%. Întreruperea tratamentului inductor nu este urmată imediat de ameliorarea funcției hepatice, valorile probelor hepatice persistând crescute câteva săptămâni, ameliorându-se treptat. Se poate vorbi despre o vindecare numai la câteva luni de la oprirea tratamentului inductor (7).

Modificările hematologice constau în leucocitoză cu apariția limfocitelor atipice și eozinofilie, respectiv o leucocitoză de 50 x 10^9 L. Este foarte greu de

Scanned with OKEN Scanner

deosebit leucocitoza apărută în cadrul sindromului de hipersensibilitate la medicamente de leucocitoză, şi prezenţa leucocitelor cu diverse grade de atipii care se întâlnesc în diverse infecţii virale cum ar fi infecţia cu virusul Epstein-Barr. Este foarte posibil ca eozinofilia să afecteze şi o serie de organe interne semnalându-se infiltrate cu eozinofile la nivelul pulmonar, pericardic, miocardic, gastrointestinal, renal şi chiar cerebral la fel cum se întâlneşte sindromul hipereozinofilic idiopatic. Viteza de sedimentare, complementul seric, precum şi alte constante sanguine, sunt normale.

Afectarea organelor poate duce la manifestări clinice severe, nu numai ficatul dar şi plămânul, rinichiul sau miocardul pot pune în pericol viaţa pacientului.

Mecanismele de producere ale acestui simptom nu sunt cunoscute. Se admit sau s-au luat în consideraţie până acum două teorii. Teoria metabolică ce tinde să fie unanim acceptată şi teoria imunologică.

Teoria metabolică plasează mecanismul patogen la nivelul enzimei epoxid-hidrolaza care metabolizează fenitoinul, carbamazepina, şi fenobarbitalul la nivelul citocromului P450 hepatic în arene-oxid metaboliţi. Indivizii care prezintă acest sindrom au un defect genetic al acestei enzime ceea ce face ca să apară o serie de metaboliţi toxici responsabili sau parţial responsabili de simptomatologia prezentată de acest sindrom, fie prin distrugere celulară, fie prin apariţia unui răspuns imun dirijat împotriva lor. Acest deficit genetic legat de detoxificare se transmite autosomal (recesiv?), explicând o serie de cazuri familiale cu acest sindrom sau explicând parţial predominenţa sindromului la rasa neagră (8).

Tot un defect metabolic ar fi cauza inducerii acestui sindrom de către dopamină şi sulfasalazină. Indivizii care prezintă acetilare lentă prezintă o predispoziţie mai mare de a prezenta acest sindrom prin apariţia de metaboliţi toxici ai hidroxilaminei (9).

Alte studii încearcă să aducă dovezi în sprijinul teoriei imunologice ca mecanism de producere a sindromului de hipersensibilitate la medicamente. Astfel se evidenţiază că acest sindrom apare după o primă expunere, anterioară episodului clinic, simptomatologia clinică nu este asociată cu proprietăţile chimice şi biologice ale substanţelor inductoare şi nu există nici o relaţie între doză şi simptomatologia clinică. Doze foarte mici putând induce reacţii cu sfârşit letal. S-au descoperit activări imune, respectiv apariţia de limfocite citotoxice, şi o serie de anticorpi de tipul anticorpilor anti-citocrom P-450. Un alt punct de vedere susţine că acest sindrom ar fi o variantă a sindromului grefă contra gazdă cu o alterare a recunoaşterii selfului (10, 11, 12). S-a considerat infecţia cu virus herpetic 6 un factor de risc (13).

Diagnosticul sindromului de hipersensibilitate la medicamente este în marea majoritate a cazurilor un diagnostic clinic la care se asociază datele obţinute din istoric care sunt deosebit de importante. Nici un test in vivo sau in vitro folosit la celelalte medicamente nu este utilizat în cadrul acestui sindrom. Singurul test utilizat este testul de citotoxicitate. Principiul acestuia este: limfocitele care au capacitatea de a detoxifica metaboliţii produşi de anticonvulsivantele care produc acest sindrom sunt puse în contact cu un sistem compus din citocrom P-450 şi carbamazepină (sau alt anticonvulsivant). În mod normal, limfocitele supravieţuiesc producerii metaboliţilor carbamazepinei produşi de enzimele citocromului P-450. Limfocitele de la un pacient care a prezentat SHM mor deoarece nu au această capacitate de detoxifiere. Sau aceste celule mor dacă li se adaugă în cultura de limfocite substanţe blocante ale sistemului de detoxifiere. Testul

Scanned with OKEN Scanner

acesta care constituie un argument în favoarea teoriei metabolice are mai puţină importanţă pentru diagnostic, dar serveşte pentru a alege un medicament de alternativă dintre anticonvulsivante (8). Reactivitatea încrucişată între anticonvulsivante (mai ales între carbamazepină, fenitoină şi fenobarbital) la care s-a adăugat lamotrigina este foarte rară, respectiv 75% (8, 10).

Până în prezent nu există date asupra reactivităţii încrucişate în cazul producerii sindromului SHM între anticonvulsivante şi alte grupuri de substanţe cum ar fi sulfamidele.

Tratamentul sindromului de hipersensibilitate la medicamente presupune în primul rând stoparea medicaţiei inductoare. Se caută un medicament de alternativă care să nu prezinte ciclul clasic de metabolizare al medicamentelor anticonvulsivante cunoscute că induc acest sindrom. Dacă este posibil, se efectuează testul de citotoxicitate pentru medicamentul ales ca înlocuitor. Un exemplu în cazul anticonvulsivantelor ar fi: acidul valproic sau gabapentinul.

Tratamentul propriu-zis este un tratament suportiv în funcţie de organul afectat, observând în special balanţa hidroelectrolitică. Terapia cortizonică sistemică are efecte foarte bune asupra simptomatologiei acestui sindrom în special asupra ţesuturilor cutanate fără însă a se cunoaşte modul de acţiune. Polimorfismul acestui sindrom, ca şi absenţa testelor de laborator, fac ca diagnosticul diferenţial să se facă faţă de o serie de afecţiuni foarte diverse: boli de colagen, boli virale (hepatite, infecţii cu citomegalovirusuri, HIV, virusuri gripale), limfoame, sifilis şi sindroamele hipereozinofilice. Cel mai dificil diagnostic diferenţial este cu pseudolimfomul indus de medicamente. În cele mai multe cazuri, pseudolimfomul indus de medicamente prezintă numai leziuni cutanate şi ganglionare cu absenţa afectării celorlalte organe (decât foarte rar) şi sindrom febril redus sau absent.

* *
*

Aşa cum este definit sindromul de hipersensibilitate la medicamente nu este unanim acceptat ca entitate clinică distinctă. Astfel, se reproşează că descrierea clinică nu este suficient de detailată. În multe cazuri nu se întâlnesc decât două caracteristici: febră şi rash, rash şi hepatită, febră şi agranulocitoză. Pot fi aceste cazuri integrate în sindromul de hipersensibilitate la medicamente? De asemenea, este foarte dificil de diferenţiat acest sindrom de pseudolimfomul indus sau nu de medicamente. Totodată în cazul necrozei toxice epidermice poate apărea afectarea organelor interne deşi aceasta nu este specifică reacţiilor induse de medicamente, alergice sau nealergice. Afecţiunile ca necroza toxică epidermică sau o serie de vasculite în care se întâlneşte afectarea organelor interne au o patogenie legată de administrarea de medicamente îndoielnică sau neconcludentă.

Termenul de sindrom de hipersensibilitate nu reflectă un răspuns alergic exagerat ci un mod exagerat de răspuns la medicamentele inductoare. Dar există mai multe afecţiuni considerate alergice, dar cu mecanism cert metabolic. Termenul de erupţie cutanată cu eozinofile şi simptome sistemice *(Drug Rash with Eosinophylia and Systemic Symptoms/DRES)* pare însă mai aproape de realitatea clinică, dar până în prezent nu a fost unanim acceptat clinic, circulând în prezent numeroase denumiri (5, 14, 15).

În prezent, conturarea ca entitate clinică a acestui sindrom este în plină formare. Rămâne ca practica din clinică să poată aduce dovezi în sprijinul consi-

Scanned with OKEN Scanner

derării sindromului de hipersensibilitate la medicamente o entitate clinică bine definită sau există numai reacţii la medicamente cu mecanisme descrise (metabolice sau imune) care se manifestă prin simptome clinice diverse asociate între ele aleator.

Bibliografie

1. CHAIKEN B.H., GOLDBERG B.I., SEGAL J.P., Dilantin hypersensitivity report of a case of hepatitis with jaundice, pyrexia and exfoliative dermatitis, New Engl. J. Med., 1950, 242, 897-898.
2. SHEAR N.H., SPIELBERG S.P., Anticonvulsivant hypersensitivity syndrome in vitro assessment of risk, J. Clin. Invest., 1988, 82, 1826-1832.
3. BONNETBLANC J.M., Drug hypersensitivity syndrome, Dermatology, 1993, 187, 84-85.
4. VITTORIO C.C., JENNIE J., MUGLIA M.D., Anticonvulsivant hypersensitivity syndrome, Arch. Intern. Med., 1995, 15(27), 2285-2290.
5. BOCQUET H., BAGOT M., REJEU C.J., Drug - induced pseudolymphoma and drug hypersensitivity syndrome (drug rash with eosinophilia and systemic symptoms: dress), Seminars in cutaneous medicine and surgery, 1996, 15(4), 250-257.
6. GALAIS V., GRANGE F., de BRAND M., Toxidermie à la salazsulfapyridine, Ann. Dermatol. Vénérol., 1994, 121, 11-14.
7. SMITHE M.A., CIMSTEND G.S., Phenitoin hepatotoxicity. A review of literature Amm. Pharmacoter., 1989, 23, 13-17.
8. SHEAR N.V., SPIELBERG S.P., Anticonvulsivant hypersensitivity syndrome in vitro assessment of risk, J. Clin. Invest., 1988, 82, 1816-1832.
9. SHEAR N.V., SPIELBERG S.P., GRANT D., Differences in metabolism of sulfonamides predisposing to idiosyncratic toxicity, Ann. Intern. Med., 1986, 105, 179-184.
10. VITTORIO C.C., MUGLIA J.J., Anticonvulsivant hypersensitivity syndrome, Arch. Intern. Med., 1995, 155(27), 2285-2290.
11. HORNEFF G., LENARD H.G., WAHN V., Severe adverse reaction to carbamazepine significance of humoral and cellular reactions to the drugs, Neuropediatrics, 1992, 23, 272-275.
12. PIRMOHAMED M., KITTERINGHAM N.R., BRECKENRINGE A.M. et al, Detection of autoantibody directed against human liver microsomal protein in a patient with carbamazepine hypersensitivity, Br. J. Clin. Pharmacol., 1992, 33, 183-186.
13 SUZUKI S., INAGI R., AONO T. et al, Human herpesvirus 6 infection as risk-factor for the development of severe drug induced hypersensitivity syndrome, Arch. Dermatol., 1998, 134, 1108-1112.
14. SCHLINGER R.G., SHEAR N.H., Letter. In reply, Arch. Dermatol., 1998, 134, 876.
15. BOCQUERT H., ROUJEAU J.C., Letter. In reply, Arch. Dermatol., 1998, 134, 875.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

Partea a V-a

REACŢII ANAFILACTOIDE

Practica din clinică a condus la observaţia că administrarea mai multor substanţe medicamantoase sau substanţe folosite în scop diagnostic este urmată de apariţia unor simptome tipice unor reacţii alergice cum ar fi: eritemul, urticaria, edemul, bronhospasmul, hipotensiunea care se asociază cu dispnee, vomă, dureri digestive şi în final cu stop cardiorespirator sau a unor simptome de tipul hipersensibilităţii întârziate. Aceste simptome, deşi tipice pentru reacţiile de hipersensibilitate, nu apăreau la pacienţi anterior hipersensibilizaţi (apăreau la prima administrare) sunt dependente de doză şi nu pot fi prevăzute. Aceste reacţii au fost numite reacţii anafilactoide. Numeroase medicamente produc reacţii de acest tip, dar frecvent apariţia acestor reacţii este legată de administrarea de substanţe de contrast iodate. Modul de producere al acestor reacţii anafilactoide pare să fie legat de două mecanisme principale: eliberarea de histamină şi activarea complementului.

1. MECANISME GENERALE

Mecanismul histaminic. Simptomatologia prezentată - edem, urticarie, bronhospasm apărute brusc - conduce la ideea că se datorează unor mediatori, respectiv histaminei. Determinarea histaminei plasmatice la pacienţii cu reacţii anafilactoide la administrarea de substanţe de contrast iodate (SCI) a evidenţiat valori crescute dependente de doză. Dar, s-a observat o creştere a histaminei plasmatice şi la pacienţii care primeau SCI fără însă să prezinte reacţii. Nu a existat o diferenţă semnificativă între creşterea histaminei plasmatice între cele două grupe de pacienţi (2). Testele de eliberare a histaminei in vitro au arătat că aceasta se eliberează în funcţie de doza de SCI atât în cazul sângelui obţinut de la pacienţii care nu au prezentat reacţii la SCI, cât şi la cei care au prezentat reacţii. La pacienţii cu reacţii la SCI, cantitatea de histamină eliberată este mult mai mare (3).

Studiile pe mastocite izolate de la pacienţii nereactivi au demonstrat eliberarea de histamină de triptază, dar nu au evidenţiat eliberarea de mediatori nou formaţi cum ar fi leucotrienele sau prostaglandinele. Urmărirea triptazei serice ca marker al reacţiei alergice care se eliberează în urma reacţiei antigen- anticorp a evidenţiat că există numai la unii pacienţi o creştere a nivelului plamatic al acestei enzime. Cazurile în care s-au evidenţiat nivele crescute de triptază au prezentat o simptomatologie clinică severă (4).

De asemenea, unii autori au comunicat punerea în evidenţă a unor anticorpi anti SCI de tip IgE (5). Alte studii însă nu au evidenţiat prezenţa anticorpilor IgE dirijaţi împotriva SCI (1).

Ambele experimente demonstrează că într-un număr redus de cazuri reacţiile produse de SCI au un mecanism alergic de tip I. S-au pus în evidenţă şi teste cutanate pozitive SCI la un număr mic de pacienţi.

În cea mai mare parte din cazuri este implicat un mecanism direct de acţiune pe membrana mastocitelor şi bazofilelor care au drept consecinţă eliberarea de histamină. Acest mecanism direct nu depinde de reacţia antigen- anticorp. Totodată datorită faptului că acest mecanism direct de eliberare a histaminei nu apare la toate persoanele care primesc SCI se presupune că trebuie să existe o anumită sensibilitate la aceste substanţe care se întâlneşte numai la anumiţi indivizi (1).

Activarea complementului a fost demonstrată de mai multe studii pe pacienţi care primesc SCI indiferent dacă aceştia au prezentat reacţii clinice sau nu. Pacienţii cu reacţii severe sau medii prezintă creşteri semnificative ale fracţiunilor de complement C3a şi C4a, sugerând o activare directă şi a sistemului complement (4).

Apare astfel clar faptul că SCI induc o serie de simptome clinice asemănătoare sau identice cu cele produse prin mecanisme imunologice prin două mecanisme. Primul, mai rar întâlnit, se datorează prezenţei anticorpilor de tip IgE dirijaţi împotriva SCI cu eliberare de histamină şi a mediatorilor nou formaţi de la nivelul mastocitelor şi bazofilelor. Acest mecanism nu este dependent de doză, nu răspunde la tratamentul preventiv şi este răspunzător de simptomatologia severă de tip anafilactic pe care o prezintă un număr redus de pacienţi. Triptaza serică este crescută, iar nivelele serice ale acesteia sunt corelate cu severitatea simptomelor.

Mecanismul neimunologic. Al doilea mecanism, care se întâlneşte la marea majoritate a pacienţilor, este un mecanism neimunologic, dependent de doză, nu necesită sensibilizarea anterioară şi răspunde la terapia preventivă. Simptomatologia este în acest caz mai puţin severă, nivelele serice ale histaminei sunt crescute, dar ale triptazei nu (1). În esenţă, acest mecanism este un mecanism de eliberare nespecific care se întâlneşte şi la o serie de medicamente alături de mecanismul imunologic.

La o serie de medicamente predomină mecanismul direct cum ar fi opiaceele, la alte medicamente predomină mecanismul imunologic, cel direct întâlnindu-se foarte rar. Circumstanţele de apariţie ale unuia dintre mecanisme la administrarea unui medicament nu sunt încă cunoscute.

Dintre medicamentele care produc eliberare de histamină prin mecanisme directe sunt: polimixina B, protamina, somatostatina, substanţa P, d-tubocurarina, codeina, morfina, pentamidina, hopentalul. Alte medicamente acţionează predominent complementul ca: gamaglobulinele sau o serie de proteine străine sau endotoxine.

2. SUBSTANŢE DE CONTRAST IODATE (SCI)

Introduse în organism cu scop de diagnostic, SCI produc frecvent reacţii anafilactoide. Frecvenţa cu care SCI produc reacţii anafilactoide nu pare să fie depăşită de nici un medicament sau alt tip de substanţă introdusă în organism.

Scanned with OKEN Scanner

Produsul standard este acidul benzoic triiodat a cărui osmolaritate este de 6 ori mai mare decât cea a plasmei. Realizarea contrastului atunci când sunt introduse în organism depinde de concentraţia de atomi de iod care se pot găsi pe o moleculă.

Iniţial, s-au folosit molecule cu un singur atom de iod, doi atomi de iod, ulterior cu trei. În momentul de faţă substanţele de contrast sunt fie compuşi ai acidului benzoic, complet substituit triiodat cu săruri iodate sau compuşi neionici triiodaţi aromatici legaţi la grupările polihidroxil printr-un cuplant oarecare. În prezent, se folosesc substanţe de contrast neionice (prin conjugarea a două molecule în dimeri) care au o osmolaritate mult mai redusă cu un număr mai mare de atomi de iod pe o particulă în soluţie. Reacţiile care apar în special la aceste substanţe sunt mult mai scăzute, dar costul acestor substanţe este mult mai mare.

Incidenţa este apreciată la 2-3% din pacienţii care primesc SCI convenţionale hiperosmolare (ionice) şi mai puţin de 0,5% în caz că se administrează substanţe cu osmolaritate joasă. În aceste cazuri intră în special reacţiile care nu au risc vital, reprezentate în cele mai multe cazuri de sindrom urticarian asociat sau nu unei serii de tulburări digestive. Nu intră în această apreciere reacţiile vasomotorii care apar într-o proporţie de 5-8% din pacienţii la care se administrează şi constau în greaţă (fără vomă), stări de rău, eritem facial dar nu urticarian, bronhospasm sau hipotensiune (6). Riscul de reacţii severe cu sfârşit fatal cumulat la ambele tipuri de SCI este de 0,1 cazuri la 100 000 de administrări şi zero în cazul folosirii SCI cu osmolaritate scăzută (7).

Alte aprecieri ale incidenţei reacţiilor produse de administrarea SCI, reacţii severe cu risc vital sunt pentru SCI clasice hiperosmolare de 0,22% şi pentru SCI neionice cu osmolaritate joasă 0,04% din pacienţii care au primit aceste substanţe (8). Este foarte clar că, în afară de mecanismele descrise de producere a reacţiilor anafilactoide, osmolaritatea acestor substanţe reprezintă un factor important de producere a acestor reacţii. În cazul folosirii substanţelor de contrast pentru rezonanţa magnetică nucleară, substanţe neiodate (gadoteridol), incidenţa reacţiilor induse de aceste substanţe a fost apreciată la 1-2%. Reacţiile severe, sistemice cu risc vital au prezentat o incidenţă de 1 la 350.000 de administrări (11).

Deşi reacţiile apărute la SCI nu sunt previzibile s-au identificat o serie de factori de risc legaţi de apariţia acestor reacţii. Cel mai important factor de risc îl reprezintă un episod anterior de reacţie la SCI (istoric pozitiv). Astfel, se consideră că pacienţii cu istoric pozitiv la SCI au un risc de prezenţă a reacţiei la o nouă administrare de 17-60%. În cazul administrării de SCI neionice cu osmolaritate joasă, riscul este de 5% (9, 10). De asemenea, s-a constatat că 21% din pacienţii care nu au avut nici o reacţie la prima administrare pot prezenta reacţii la a doua administrare (1).

Nu s-a stabilit nici o corelaţie între pacienţii care prezintă reacţii cutanate la aplicarea topicelor care conţin iod şi creşterea riscului de a prezenta reacţii la administrarea SCI (6). Sexul pare să nu influenţeze riscul de apariţie al reacţiilor la SCI, dar s-a observat că în cazul reacţiilor cu risc vital există o predominenţă a femeilor (12).

Medicaţia concomitentă cu administrarea de SCI a dus la creşterea numărului de reacţii induse de SCI, de exemplu în două cazuri administrarea de betablocante şi IL-2. Se presupune că aceste substanţe în special IL-2 prezintă aceleaşi celule-ţintă sau cel puţin o parte din ele cu celulele-ţintă pentru SCI (12).

Scanned with OKEN Scanner

Atopia nu pare să fie un factor de risc pentru reacţiile anafilactoide induse de SCI deşi unele studii au prezentat o creştere a incidenţei acestor reacţii la pacienţii astmatici sau alergici (13).

Desigur, aşa cum s-a observat un factor de risc îl constituie osmolaritatea şi caracterul ionic al SCI. Alte date decât cele prezentate evidenţiază că o reacţie brutală urmată de colaps cardiovascular cu evoluţie letală poate să apară în 1 din 50.000 de administrări intravenoase de SCI (9). La SCI cu osmolaritate crescută riscul de apariţie a reacţiilor severe a fost de 157 la 100 000 de pacienţi trataţi, iar la cel cu osmolaritate scăzută a fost de 126 la 100 000 de pacienţi trataţi (7).

Este foarte important, în aprecierea riscului vital al acestor reacţii, de ţinut seama de starea clinică a pacientului, întrucât aceşti pacienţi care fac investigaţii cu SCI pot prezenta în multe cazuri boli cu evoluţie gravă. De exemplu, pacienţii cu boli cardiovasculare cu sau fără tratament beta-blocant au un risc crescut de a prezenta reacţii severe sau chiar cu risc vital la administrarea de SCI (14).

Reacţiile apărute după administrarea de SCI se caracterizează clinic prin reacţii cutanate, în special urticariene, angioedem, laringospasm, bronhospasm, hipotensiune, tahicardie ca şi o serie de simptome gastrointestinale. Aceste simptome în cea mai mare parte identice cu cele întâlnite în reacţiile de hipersensibilitate de tip I se asociază cu, sau se suprapun peste, o serie de simptome vagale de tip gastrointestinal sau cardiace (bradicardie, sincope), eritem facial. De cele mai multe ori, sunt greu de diferenţiat cele două tipuri de simptome.

Simptomatologia clinică de orice tip apare la 1-3 minute după administrare SCI şi foarte rar după 30 de minute. Primele care apar sunt simptomele de tip vagal greaţă, vomă, eritem facial, urmate de apariţia simptomelor de tip urticarian, prurit, placarde urticariene propriu-zise, angioedem şi brohospasm. În cele mai multe cazuri, aceste reacţii au o evoluţie moderată cu tendinţa la autolimitare şi răspund bine la tratamentul cu antihistaminice şi adrenalină. În afară de evoluţiile severe, prin apariţia bronhospasmului şi a hipotensiunii s-au semnalat apariţia de anemie hemolitică, coagulare intravasculară diseminată şi edem pulmonar necardiogen, toate cu risc vital. Edemul pulmonar necardiogen a apărut indiferent dacă s-a utilizat SCI ionice sau neionice (15, 16).

Diagnosticul reacţiilor induse de SCI se face pe baza legăturii directe între administrarea acestor substanţe şi simptomatologia apărută. Simptomele clinice sunt evocatoare pentru o reacţie de acest tip, mimând o reacţie anafilactică. Trebuie apreciată nu numai apariţia simptomelor, dar şi starea clinică a pacientului, respectiv afecţiunea pentru care face investigaţia radiologică. Simptomele afecţiunii de bază se pot suprapune, intrica sau exacerba cu simptomele afecţiunii de bază (exemplu dispneea).

Testele cutanate in vivo şi in vitro nu au nici o valoare. Evidenţierea unor pacienţi cu teste cutanate pozitive, comunicate de o serie de autori, constituie excepţii, foarte posibil evidenţiind un răspuns imun la aceşti pacienţi dirijat împotriva SCI. Cele mai multe studii nu au evidenţiat anticorpi IgE anti SCI (1). Indiferent de rezultatul testului cutanat, valoarea diagnostică şi predictivă este minimă. Pacienţii cu teste cutanate negative au prezentat reacţii severe la administrarea SCI.

Nu se efectuează nici desensibilizarea (nu este o reacţie alergică) şi nici administrarea progresivă. Administrarea progresivă a fost abandonată după apariţia în cursul efectuării sau după efectuare (la administrare i.v. de 1-2 ml de SCI) a unei reacţii severe chiar letale.

Scanned with OKEN Scanner

Singura metodă de apreciere a riscului este prezenţa în istoric a unei reacţii la SCI, indiferent cât timp a trecut de la această primă reacţie. Aceşti pacienţi cu istoric cert de reacţie la SCI sunt excluşi de la această investigaţie sau li se dă o atenţie deosebită.

Tratamentul reacţiilor induse de SCI este cel clasic în funcţie de severitatea simptomelor: adrenalină, antihistaminice, bronhodilatatoare şi cortizon. În acest tip de reacţii, cortizonul pare să prezinte un efect mult mai important decât în cazul reacţiilor anafilactice adevărate. Dacă simptomele progresează, se apelează la serviciile de terapie intensivă pentru susţinerea funcţiilor vitale.

Pacienţii cu indicaţie de efectuare a examenului cardiologic care necesită administrarea de SCI se investighează pentru prezenţa unei reacţii la aceste substanţe, tipul reacţiei sau prezenţa altor factori de risc pentru producerea de reacţii induse de SCI.

Pacienţilor care au reacţii la SCI în antecedente şi indicaţie absolută de efectuare a examenului radiologic cu substanţă de contrast li se aplică o serie de măsuri care să diminueze riscul de apariţie a reacţiilor fără însă să se elimine complet. Astfel, în cazul administrării de SCI ionice şi hiperosmolare administrarea unei premedicaţii de prednison şi antihistaminice reduce riscul de reapariţie al reacţiei la aproximativ 10%; dacă se adaugă şi efedrina, riscul de reapariţie scade la sub 5% (9, 17).

Dacă se foloseşte SCI cu osmolaritate redusă şi premedicaţie cu cortizon şi antihistaminice riscul scade la 0,5% (12). Desigur există în istoric multe reacţii blânde care se pot repeta la următoarea administrare fără a periclita siguranţa pacienţilor sau desfăşurarea examenului radiologic, dar nu există nici o certitudine că dacă un pacient a prezentat în istoric o reacţie blândă sau moderată, la administrarea SCI, va prezenta la readministrare aceeaşi reacţie cu simptomatologie redusă.

Cea mai recomandată variantă de tratament preventiv presupune:

- administrarea de prednison 50 mg oral cu 13 ore, 7 ore şi 1 oră înainte de administrarea SCI;
- administrarea de 50 mg diphenhidramină (sau alt antihistaminic puternic, oral sau intramuscular) cu o oră înainte de administrarea SCI;
- albuterol 4 mg oral cu o oră înainte de administrarea SCI (care se include dacă pacientul are manifestări cardiace). În loc de albuterol se poate administra tot cu o oră înainte de SCI, efedrină 25 mg oral, ţinându-se cont de acţiunea sa cardiovasculară (9, 19).

În cazul în care este necesar un examen radiologic urgent, se administrează 200 mg hidrocortizon la fiecare 4 ore înainte de administrarea de SCI, iar antihistaminicele se efectuează după acelaşi procedeu. În general, administrarea SCI se face când tratamentul preventiv îşi face cu adevărat efectul.

În cazul efectuării altor tipuri de investigaţii radiologice care necesită administrarea substanţelor iodate pe alte căi decât administrarea intravenoasă, tratamentul preventiv va fi acelaşi dacă pacienţii nu prezintă reacţii la SCI în istoric.

În general, această schemă de tratament preventiv poate să fie adaptată în funcţie de starea clinică a pacientului, este utilizată pentru reacţiile blânde şi medii, care apar la administrarea SCI. Acest protocol are o capacitate de prevenire mai redusă în cazurile severe de reacţie anafilactoidă şi aproape nulă în cazul reacţiilor cu risc vital cum ar fi edemul pulmonar necardiogen sau şocul anafilactic.

Scanned with OKEN Scanner

Practic, putem spune că un pacient are un risc crescut de a dezvolta o reacție la SCI fără să știm dacă această reacție va prezenta un risc vital sau nu. Tratamentul preventiv diminuă riscul de reacție anafilactoidă, dar nu elimină complet posibilitatea apariției reacțiilor cu risc vital.

Se recomandă ca la administrarea SCI la pacienții cu risc crescut să se ia o serie de măsuri de prevedere cum ar fi:

- recomandarea (documente medicale) că examenul radiologic cu administrarea de SCI este absolut necesar și nu există altă alternativă;
- pacientul sau persoanele responsabile au luat cunoștință despre necesitatea examenului radiologic cu SCI și că premedicația administrată nu poate preveni toate reacțiile alergice (documente medicale);
- recomandarea de a utiliza, dacă este posibil, SCI cu osmolaritate joasă;
- efectuarea tratamentului preventiv;
- posibilitatea ca pacientul să fie transferat de urgență; dacă este cazul; într-o unitate de terapie intensivă.

3. OPIACEE

După substanțele de contrast iodate, opiaceele reprezintă o a doua mare grupă de substanțe care induc apariția de reacții anafilactoide prin acțiune directă asupra mastocitelor cu eliberare de histamină. Este cunoscut faptul că administrarea de morfină sau de codeină parenteral produce urticarie generalizată, prurit ca și alte simptome caracteristice eliberării de histamină.

Administrarea opiaceelor ca anestezice sau narcotice face ca, în anumite condiții, să fie absolut necesare pentru pacienți. În acest caz, este important de știut în ce măsură pacientul poate primi aceste substanțe fără nici un risc.

Testele cutanate nu au nici o valoare deoarece aceste substanțe acționează direct asupra mastocitelor din piele eliberând histamina și producând reacții locale la toți indivizii nu numai la cei posibil alergici la morfină. Din aceste motive, atunci când se indică utilizarea acestor substanțe trebuie ales un analgezic cu care pacientul nu a luat contact sau la care acesta nu a prezentat reacție. În cazul în care nu este posibil, se poate încerca administrarea progresivă cu morfină sau meperidină. Pentru morfină, doza inițială este de 0,1 mg în administrare subcutană. Dacă nu există reacție locală la locul administrării se administrează 0,5 mg apoi 1 mg la 15 minute. Doza de morfină poate fi crescută la 2 mg apoi la 4 mg. Dacă apare reacție locală, în funcție de situația clinică, se reduce doza de morfină sau se face testarea cu alt opiaceu. Greața, senzația de vomă sau simptomele care mimează anafilaxia pot face ca pacientul să fie anxios și să considere totul ca un răspuns alergic, refuzând testarea sau administrarea (20).

Bibliografie

1. LAROCHE D., NAMOUR F., Le FRANCOIS C., Anaphilactoid and anaphilactic reactions to iodinated contrast material, Allergy, 1999, 54(suppl. 58), 13-16.

Scanned with OKEN Scanner

2. SIMON R.A., SCHATZ M., STEVENSON A.D., Radiographic contrast media infusions measurement of histamine, complement and fibrin sput products and correlation with clinical parameters, J. Allergy Clin. Immunol., 1979, 63, 281-288.
3. RICE M.C., LIEBERMAN L., SIEGLE R.L. et al, In vitro histamine release induced by radio contrast media and various chemical analogs in reactors and control subjects, J. Allergy Clin. Immunol., 1983, 7, 80-86.
4. LAROCHE D., CASTIN A.I., DUBOIS F. et al, Mechanism of severe immediate reactions to iodinate contrast material, Radiology, 1998, 209, 183-190.
5. BRASCH R.C., CALDWELL J.L., The allergic theory of radiocontrast agent toxicity: demonstration of antibody activity in sera of patients suffering major radiocontrast agent reactions, Invest. Radiol., 1976, 11, 347-356.
6. DeSWARTE R.D., PATTERSON R., Drug allergy, In: Allergic Diseases Diagnosis and Management, Eds. Patterson R., Grammer R.C., Greenberger P., Lippincott Raven Publish., Philadelphia, 1997, 17, 383-386.
7. CARO J.J., TRINDALE E., McGREGOR M., The risk of death and severe non fatal reactions with high - versus low - osmolarity contrast media, a meta analysis, A.J.R., 1991, 156, 825-830.
8. KATAYAMA H., YAMAGCHI K., KOZOKA T. et al, Adverse reactions to ionic and non-ionic contrast media: a report from the Japanese Committee on the safety of contrast media, Radiology, 1990, 175, 621-630.
9. GREENBERGER P.A., PATTERSON R., The prevention of immediate generalized reactions to radiocontrast media in high risk patients, J. Allergy Clin. Immunol., 1991, 87, 867-872.
10. SIEGLE R.L., HALVOSEN R., DILON N. et al, The use of iohexal in patients with previous reactions to ionic contrast material, Invest. Radiol., 1991, 26, 411-417.
11. SHELLOCK F.G., HANN H.P., MINK J.H., ITSKOVICH E., Adverse reaction to intravenous gadoteridol, Radiology, 1993, 189, 151-155.
12. MARSHAL G.D., LIEBERMAN P.L., Anaphilactoid reactions to radiocontrast agents, Immunol. Allergy Clin. North Am., 1998, 18(4), 799-807.
13. SIMON M.R., Allergic type adverse reactions to low osmolarity contrast media in patients with history of allergy or asthma, Invest. Radiol., 1995, 30, 285-290.
14. LANG D.M., ALPERN M.B., VISINTAINER P.F., SMITH S.T., Elevated risk of anaphilactoid reaction from radiographic contrast media is associated with beta-blocker exposure and cardiovascular disorders, Arch. Intern. Med., 1993, 21, 2421-2426.
15. BUSH R.H., SWANSON D.F., Acute reactions to intravascular contrast media types risk factor recognition and specific treatment, A.J.R., 1995, 157, 1153-1158.
16. GOLDSMITH N.R., STEINBER P., Noncardiac pulmonary edema induced by nonionic low osmolarity radiographic contrast media, J. Allergy Clin. Immunol., 1995, 96, 698-704.
17. GREENBERGER P.A., PATTERSON R., TAPIO C.A.X., Prophilaxis against repeated radiocontrast media reaction in 857 cases, Arch. Intern. Med., 1985, 145, 2197-2202.
18. LASSER E.C., BERRY C.C., MISHKIN M.M. et al, Pretreatment with corticosteroids to prevent adverse reactions to non-ionic contrast media, A.J.R., 1994, 162, 523-527.
19. GREENBERGER P., PATTERSON R., RADIN R.C., Two pretreatment regimens for high-risk patients receiving radiographic contrast media, J. Allergy Clin. Immunol., 1984, 74, 540-543.
20. PATTERSON R., DeSWARTE R.D., GREENBERGER P.A. et al, Drug allergy and protocols for management of drug allergy, Oceanside Publication, Providence, Second Edition, 1995, 3, 20-21.

Scanned with OKEN Scanner

Partea a VI-a

REACŢII ALERGICE LA MEDICAMENTE LA PACIENŢII HIV POZITIVI

Infecția cu virusul HIV a organismului uman induce o scădere progresivă a activității sistemului imun al gazdei.

Principalele celule țintă ale virusului sunt limfocitele CD4+ care sunt infectate prin interacțiunea dintre proteinele anvelopei virale gp120 și receptorii de pe aceste limfocite. Alte celule infectate cu virusul HIV, dar într-o mai mică măsură sunt monocitele/macrofagele, celulele Langerhans și chiar într-o mai mică măsură limfocitele B.

Celulele CD4+ infectate viral ca și o serie de alte celule ale sistemului imun nu sunt distruse, persistând o lungă perioadă de timp, dar cu activitatea specifică alterată. De exemplu, în cursul infecției HIV are loc nu numai o scădere progresivă a limfocitelor T dar și a capacității lor de a se transforma limfoblastic. Deci, în cadrul infecției HIV, principala modificare a sistemului imun este scăderea numărului de celule CD4+ ceea ce determină și/sau se asociază cu o perturbare generală a activității sistemului imun. În acest sens, sistemul imun al gazdei - deși este stimulat de prezența virusului în organism - va dezvolta un răspuns imun dirijat împotriva virusului HIV, neadecvat și ineficient care nu va putea împiedica desfășurarea activității virale. Perturbarea activității limfocitelor CD4+ (numerică, funcțională și la nivelul secreției de citokine) va duce la perturbarea activității limfocitelor B, respectiv a stimulării policlonale a acestor celule. Limfocitele B par să fie stimulate și direct de către virusul HIV. De asemenea, în cursul infecției HIV, s-a constatat că limfocitele CD4+ au o capacitate crescută de a stimula limfocitele B. Stimularea limfocitelor B pe aceste căi este o stimulare policlonală, nespecifică, apărând diverse categorii de anticorpi, dar cu eficiență redusă sau aproape nulă asupra antigenelor virusului HIV sau a altor antigene microbiene.

Printre acești anticorpi se găsesc și anticorpi IgE. Astfel, mai multe studii au identificat o creștere a nivelului seric de IgE total (2, 3).

Ca o posibilă consecință a acestui nivel plasmatic de IgE, respectiv ca o consecință a perturbării generale a activității sistemului imun în infecția HIV s-au semnalat numeroase cazuri în care pacienții cu SIDA au prezentat numeroase reacții alergice sau exacerbarea unor reacții alergice anterioare (4). Astfel s-au semnalat atât simptome clinice, cât și prezența evidențiată prin tehnica RAST, a unor reacții alergice de tip I la antigene ambientale. Procentele de pacienți HIV pozitivi care prezentau aceste reacții au fost însă variabile de la autor la autor (1). S-au semnalat însă mult mai frecvent și mai bine documentate o serie de reacții alergice la medicamente. Astfel, s-a constatat faptul că pacienții HIV pozitivi ca și cei cu boala manifestă prezintă o frecvență crescută a reacțiilor alergice la sulfamide (SMX-TMP) ca și la alte tipuri de medicamente față de pacienții neinfectați HIV sau cu alte afecțiuni care evoluează cu deficit imun.

Scanned with OKEN Scanner

Reacţiile de hipersensibilitate reprezintă un răspuns alterat, dar în sensul de răspuns imun exacerbat la un anumit antigen şi ar părea paradoxal ca acest răspuns "în plus" să se întâlnească mai frecvent la pacienţii cu deficit imun, aşa cum este cazul pacienţilor HIV pozitivi.

Pentru explicarea reacţiilor alergice la pacienţii HIV pozitivi, în special a reacţiilor alergice la medicamente, au fost propuse mai multe mecanisme ca: mecanismul alergic, al metaboliţilor şi anomaliilor metabolice.

Mecanismul alergic se bazează pe evidenţierea constantă a hiperreactivităţii policlonale a limfocitelor B. În acest mod, apare şi o sinteză crescută anormal a imunoglobulinelor E. În alte afecţiuni care evoluează cu deficit imun cum ar fi: sindromul Wiskott-Aldrich sau cazul sindromului grefă contra gazdă. Şi în aceste cazuri are loc o creştere a nivelului seric de IgE. În infecţia HIV unde există o scădere progresivă a limfocitelor T s-a putut corela creşterea nivelului IgE cu scăderea limfocitelor CD4+ cu creşterea producţiei de IL-4 şi cu descreşterea producţiei de IFN gamma (2). În esenţă, scăderea numărului de limfocite T cu perturbarea reţelei de citokine, induce sau permite activarea policlonală a limfocitelor B. Prezenţa virusului HIV în organismul- gazdă poate induce o activare nespecifică a limfocitelor T rămase contribuind la perturbarea generală a răspunsului imun. Cu toate acestea, există puţine date care să certifice faptul că o creştere a nivelului IgE la HIV pozitivi ar reprezenta elementul principal al creşterii incidenţei reacţiilor alergice la medicamente la aceşti pacienţi. De asemenea, întrucât la pacienţii HIV pozitivi răspunsul imun normal la antigene microbiene este mult diminuat, este greu de presupus că la antigene medicamentoase să fie exacerbat. Ca un argument împotriva mecanismului imun este considerat faptul că există puţine dovezi că răspunsul imun la antigenele medicamentoase ar fi mai puternic decât răspunsul imun la antigene bacteriene sau virale la pacienţii HIV pozitivi, considerându-se că o creştere a incidenţei reacţiilor medicamentoase la aceşti pacienţi nu ar avea baze imunologice.

Cu toate acestea, există numeroase studii care evidenţiază creşterea incidenţei reacţiilor alergice la medicamente la pacienţii HIV pozitivi chiar în cazurile în care aceşti pacienţi prezintă un deficit imun avansat. Se consideră totuşi că deficitul imun joacă un rol permisiv în cazul acestor reacţii în care perturbarea subtilă a reţelei de citokine sau/şi scăderea rolurilor mecanismelor de feed-back imunologice legate de limfocitul T ar fi elementul principal (5).

Un al doilea mecanism propus a fost mecanismul metaboliţilor toxici. Conform acestei ipoteze, metaboliţii medicamentelor care produc reacţiile ar influenţa o serie de celule, imune sau nu, care în cazul pacienţilor HIV pozitivi ar avea o predispoziţie crescută de a reacţiona la aceşti metaboliţi toxici. Infecţia HIV ar putea duce la creşterea formării de metaboliţi toxici pe fondul unei predispoziţii înnăscute sau dobândite.

Unele studii realizate cu sulfamide au evidenţiat faptul că toxicitatea hidroxilaminei, metabolit toxic al sulfametoxazolului este mai mare pentru liniile de limfocite T recoltate de la pacienţii HIV pozitivi decât pentru liniile de limfocite T recoltate de la normali sau indivizi infectaţi cu alte tipuri de virusuri. Nu se cunosc însă numeroasele etape intermediare între toxicitatea crescută a acestor metaboliţi şi simptomatologia clinică prezentată. De exemplu, nu s-a detectat o cantitate crescută de hidroxilamină în urină ceea ce arată că nu există un metabolism alterat al sulfamidelor la pacienţii HIV pozitivi (5, 6).

Al treilea mecanism propus se referă la particularităţile metabolice (la unii pacienţi infectaţi HIV). Astfel, cei cu fenotipul acetilării lente (infectaţi HIV) pre-

Scanned with OKEN Scanner

zintă mai frecvent reacţii alergice la sulfamide decât pacienţii HIV negativi cu acetilare normală (5). Oricum, pacienţii cu acetilare lentă, infectaţi HIV sau nu, par să prezinte o incidenţă crescută a reacţiilor alergice la sulfamide faţă de cei cu acetilare normală. Până în prezent, acest mecanism nu este susţinut de argumente foarte clare. Toate aceste trei mecanisme prezentate sunt mai mult ipotetice şi se bazează pe datele care arată o creştere a incidenţei reacţiilor alergice la pacienţii infectaţi HIV faţă de cei neinfectaţi. Foarte multe studii arată însă că nu există suficiente date, numerice şi calitative care să susţină că infecţia cu virusul HIV sau SIDA ar induce o creştere a frecvenţei, sau a apariţiei simptomelor unei reacţii alergice la medicamente. Acest fapt ar fi valabil atât pentru reacţiile anafilactice de tip I, boala serului, cât şi pentru reacţiile de hipersensibilitate de tip întârziat. Reacţiile hemolitice care se întâlnesc mai ales în formele avansate de SIDA aparţin în mai mare parte unei insuficienţe a măduvei hematogene decât a unor mecanisme imune de tip II şi III ale reacţiilor alergice (5).

Partizanii punctelor de vedere care consideră apariţia cu o frecvenţă crescută a reacţiilor alergice la pacienţii HIV pozitivi sau cu SIDA consideră că simptomatologia clinică apare după 7-10 zile de tratament cu medicamentul inductor. În cazul în care pacientul a fost sensibilizat anterior cu medicamentul inductor simptomele apar imediat. Leziunile care apar mai frecvent sunt pruritul, eritemul maculopapular care confluează formând placarde eritematoase în special pe trunchi şi membre şi mai puţin pe cap. Febra acompaniază frecvent erupţia cutanată, dar este foarte greu de diferenţiat de o febră de tip infecţios (infecţie supraadăugată) sau de febra cu care evoluează infecţia HIV. Din acest motiv, febra ca unică reacţie la medicamentele administrate este greu de demonstrat. Alte manifestări ale hipersensibilităţii la medicamente la pacienţii HIV pozitivi sunt: hepatita anictерică, pneumopatii, sindrom Stevens-Johnson. Însă reacţii anafilactice tipice gen bronhospasm induse de medicamente apar însă rar la pacienţii HIV pozitivi. Astmul a fost evidenţiat la pacienţii HIV pozitivi ca urmare a administrării de medicamente, dar nu cu o frecvenţă mai mare decât la pacienţii non HIV pozitivi.

Pneumonia cu eozinofile care se întâlneşte la pacienţii non HIV fiind indusă de penicilină, carbamazepină, sulfamide se întâlneşte însă cu mai mare frecvenţă la pacienţii HIV pozitivi indusă de aceleaşi medicamente şi nu este asociată unor infestări parazitare sau atopiei (7).

S-a constatat la pacienţii non-HIV, dar infectaţi cu o serie de virusuri ca: citomegalovirusuri, virusuri herpetice, virusul hepatitei B, că prezintă o incidenţă crescută a reacţiilor alergice la administrarea de medicamente. De exemplu, administrarea ampicilinei produce cu mai mare frecvenţă rash la pacienţii infectaţi cu virusul Epstein-Barr decât la cei neinfectaţi deci şi în cazul pacienţilor HIV pozitivi suprainfectaţi cu aceste virusuri există o mai mare susceptibilitate la apariţia reacţiilor la medicamente decât la HIV pozitivi fără alte infecţii virale asociate (7).

Vârsta şi sexul par să influenţeze într-o măsură mai mică incidenţa reacţiilor alergice la medicamente la pacienţii HIV pozitivi. Totuşi, s-a observat o frecvenţă redusă a reacţiilor alergice la copii HIV pozitivi faţă de adulţi. Dintre adulţii HIV pozitivi, tinerii şi pacienţii de vârstă medie prezintă un număr mai mare de reacţii alergice la medicamente decât pacienţii în vârstă (5).

Diagnosticul reacţiilor alergice induse de medicamente la pacienţii HIV pozitivi este deosebit de dificil. Este foarte greu de stabilit o legătură directă între

Scanned with OKEN Scanner

administrarea unui anumit medicament şi apariţia simptomelor clinice caracteristice deoarece în general pentru profilaxie sau tratamentul infecţiilor oportuniste acestor pacienţi li se administrează numeroase medicamente. Totodată simptomele induse de medicamente în cazul pacienţilor HIV pozitivi sunt rareori bine exprimate sau individualizate în marea majoritate a cazurilor sunt intricate sau se confundă cu evoluţia bolii. Oprirea tratamentului cu medicamentul presupus a induce o reacţie şi urmărirea simptomatologiei prezentate de pacient poate aduce în unele cazuri date importante.

Testările in vivo sau in vitro atât timp cât nu se cunoaşte mecanismul de producere a reacţiilor induse de medicamente la pacienţii HIV pozitivi au o valoare redusă, rezultatele fiind greu de interpretat. Cu toate acestea numeroase studii au prezentat rezultate foarte bune în aplicarea testelor cutanate sau chiar (surprinzător datorită deficitului imun celular) la testul de proliferare limfoblastică.

Desigur, în cazul reacţiilor alergice tipice testarea cutanată şi testul RAST pentru IgE specifice poate avea o valoare relativ apropiată de valoarea care se întâlneşte la pacienţii HIV negativi. Testarea cutanată la penicilină (determinant major sau minor) poate aduce date importante privind diagnosticul unor reacţii induse la penicilină dar nu poate prevedea apariţia unor reacţii cutanate de tip maculo-papular sau apariţia unui sindrom Stevens-Johnson.

Readministrarea medicamentului incriminat poate aduce confirmarea diagnosticului, dar poate produce reacţii deosebit de grave sau mai greu de controlat decât la pacienţii HIV negativi. În general, dacă medicamentul inductor este absolut necesar şi reacţia care apare este blândă (numai cutanată) se poate continua administrarea medicamentului inductor sub supraveghere.

Dozele moderate de cortizon ca şi doze uzuale de antihistaminice pot controla eficient aceste reacţii moderate. De asemenea, administrarea profilactică a cortizonului poate scădea frecvenţa reacţiilor alergice induse de medicamente la pacienţii HIV pozitivi. Un exemplu l-ar constitui scăderea frecvenţei reacţiilor alergice la TMP-SMX dacă se administrează ca premedicaţie cortizonul. Administrarea de cortizon la pacienţii HIV pozitivi ridică numeroase probleme datorită deficitului imun ca şi dezvoltarea unor infecţii virale supraadăugate sau accentuarea evoluţiei unor tumori asociate infecţiei HIV (sarcom Kaposi).

În general, valoarea testelor in vivo şi in vitro efectuate la pacienţii HIV pozitivi este dependentă de fiecare tip de medicament care a indus o reacţie. Dar acelaşi tip de medicament poate induce o reacţie IgE în care testele cutanate şi testele in vitro să prezinte o valoare acceptabilă de diagnostic sau să producă o reacţie imediată IgE în care valoarea lor să fie nulă. La pacienţii HIV pozitivi, orientarea în multe cazuri spre una din cele două posibilităţi (reacţie alergică sau nealergică) este extrem de dificilă ceea ce scade mult valoarea diagnostică şi predictivă a testelor respective.

Printre medicamentele care induc frecvent reacţii alergice la pacienţii HIV pozitivi sunt: sulfonamidele, pentamidina, antibioticele, medicamentele antivirale.

Sulfonamidele reprezintă grupa de medicamente care induc cele mai multe şi cele mai serioase reacţii la pacienţii HIV pozitivi. Cele mai comune reacţii induse de acestea sunt: rash-ul, febra, alterarea probelor hepatice, anomalii hematologice, nefrotoxicitate (9). Cele mai multe dintre aceste reacţii au mecanisme alergice. Totodată sulfamidele produc necroză toxică epidermică sau sindrom Stevens-Johnson. De exemplu, din 14 cazuri de necroză toxică epidermică la pacienţii HIV pozitivi, 12 au fost induse de sulfonamide (10).

Scanned with OKEN Scanner

Dintre sulfonamide SMX-TMP este medicamentul care realizează cele mai multe reacţii alergice la pacienţii HIV pozitivi. Administrarea SMX-TMP pentru tratamentul pneumoniei cu Pneumocystis carinii (PCP) a fost utilizată frecvent la pacienţii non HIV fără însă să se constate apariţia reacţiilor alergice sau toxice induse de acest medicament. Administrarea la HIV pozitivi cu PCP a dus la o incidenţă a reacţiilor alergice sau presupuse alergice de 65% (11) sau de 25-85% după alte studii (9).

Principalele manifestări clinice induse de SMX-TMP sunt erupţia maculopapulară cu febră care apare după 1-21 de zile de la începutul administrării. Dar nu întotdeauna erupţia este dată de componenta de tip sulfamidă (SMX). Astfel, din 31 de pacienţi cu reacţii cutanate în istoric TMP-SMX numai 3 au prezentat la readministrare TMP singur reacţii cutanate (12).

Apariţia reacţiilor alergice sau nu la administrare SMX-TMP depinde de modul de administrare al acestui medicament. Astfel dacă administrarea se face profilactic respectiv se administrează SMX-TMP de trei ori pe săptămână frecvenţa reacţiilor şi severitatea lor este mai mică decât în cazul administrării terapeutice. Într-un studiu efectuat urmărind 116 pacienţi HIV pozitivi, 29 au prezentat reacţii maculo-papulare, iar dintre aceştia, 13 pacienţi au primit tratamentul discontinuu (12). Pacienţii care au primit tratamentul curativ cu doze mari de SMX-TMP au prezentat reacţii în 12 cazuri din 18 pacienţi trataţi (13).

Reacţiile alergice care apar la SMX-TMP se întâlnesc atât în cazul profilaxiei primare, cât şi în cazul profilaxiei secundare. În cursul profilaxiei secundare sunt însă mai reduse. De asemenea, nu toţi pacienţii care prezintă reacţii în cursul terapiei cu SMX-TMP au dezvoltat aceste reacţii în cursul profilaxiei secundare cu SMP-TMP. De exemplu, dintr-un număr de 14 pacienţi HIV pozitivi infectaţi cu Pneumocystis carinii care au prezentat febră şi rash în timpul tratamentului curativ cu SMX-TMP şi care după terminare au primit SMX-TMP ca profilaxie numai trei au dezvoltat rash (14).

Se observă că, în marea majoritate a cazurilor reacţiile sunt blânde, permiţându-se chiar readministrarea SMX-TMP. Din aceste motive, la pacienţii cu istoric pozitiv la SMX-TMP confirmarea sau determinarea posibilităţii de apariţie a reacţiei la readministrarea medicamentului respectiv se poate face printr-un protocol de readministrare progresivă. Dar au fost semnalate cazuri de hipersensibilitate severă la SMX-TMP cu apariţia unor erupţii severe cutanate, hipotensiune, infiltrat pulmonar, hepatită la reintroducerea medicamentului respectiv (15).

Totodată, faptul că cele mai multe reacţii induse de SMX-TMP sunt reacţii blânde nu exclude apariţia de reacţii severe de tipul sindromului Stevens-Johnson sau TEN. Apariţia acestor sindroame este imprevizibilă fără să existe o corelaţie cu infecţia HIV (gradul deficitului imun) sau tipul de tratament. Se pare că PCP ar fi un factor de risc la pacienţii HIV pozitivi care primesc tratament cu sulfonamide.

Desensibilizarea se practică în cazul că nu există medicamente de alternativă şi există un istoric pozitiv clar pentru reacţiile induse de SMX-TMP. Testele cutanate - în cazul în care sunt pozitive - pot constitui un argument pentru efectuarea desensibilizării. În caz că sunt negative nu exclud efectuarea desensibilizării. De asemenea, reacţiile prezentate induse de SMX-TMP trebuie să fie cât mai evocatoare pentru reacţiile de hipersensibiltate de tip I. Efectuarea desensibilizării la pacienţii HIV pozitivi trebuie să respecte toate normele de efectuare a acestei proceduri la pacienţii non HIV. S-au propus mai multe protocoale de desensibilizare.

Scanned with OKEN Scanner

Un protocol de desensibilizare lentă la SMX-TMP pentru administrarea în profilaxia PCP presupune administrarea unor doze iniţiale de 0,4 mg TMP/2 mg SMX în prima zi, urmat de doze crescătoare zilnice (Tabelul 51).

TABELUL 51

Procedură de desensibilizare la trimethoprim/sulfamethoxazol (G. Beall, M. Sanwo, H. Hussain, 1997; după Absar N:, Daneshvar, Beall G., 1994)

Ziua	Doza	T/S
1.	1 ml de 1:20 suspensie pediatrică de T/S	(0,4 mg / 2 mg)
2.	2 ml de 1:20 suspensie pediatrică de T/S	(0,8 mg / 4 mg
3.	4 ml de 1:20 suspensie pediatrică de T/S	(1,6 mg / 8 mg)
4.	8 ml de 1:20 suspensie pediatrică de T/S	(3,2 mg / 16 mg)
5.	1 ml de suspensie pediatrică de T/S	(8 mg / 40 mg)
6.	2 ml de suspensie pediatrică de T/S	(16 mg / 80 mg)
7.	4 ml de suspensie pediatrică de T/S	(32 mg / 160 mg)
8.	8 ml de suspensie pediatrică de T/S	(64 mg / 320 mg)
9.	1 tabletă de T/S	(80 mg / 400 mg)
10.	1 tabletă de concentra]ie dubl\(DS) de T/S	(160 mg / 800 mg)
Se continuă cu 1 tabletă de DS T/S lunea, miercurea şi vinerea pentru profilaxia PCP sau 2 tablete pe zi pentru tratarea isosporiazei.		

Utilizându-se acest procedeu la un număr de 28 de pacienţi cu istoric pozitiv la SMX-TMP (rash, cu sau fără febră) procedeul a reuşit în 22 de cazuri, permiţând administrarea SMX-TMP pentru perioade îndelungate. Ceilalţi 6 pacienţi au prezentat fie rash sau prurit după 8 săptămâni de la terminarea procedeului şi a fost necesară întreruperea administrării (16).

Procedeul rapid de desensibilizare la SMX-TMP durează două zile. Doza iniţială este de 10 mg de SMX care este crescută la fiecare 15 minute până la 40 de mg. Apoi, este crescută la fiecare 2 ore până la 800 mg de SMX. Din 45 de pacienţi desensibilizaţi procedeul a reuşit la 27. Dintre pacienţii care nu au tolerat administrarea de SMX, 8 au dezvoltat reacţii adverse în timpul desensibilizării şi 10 după terminarea desensibilizării şi începerii dozei terapeutice. La unii pacienţi, în cursul desensibilizării s-au folosit doze moderate de prednison (17). Este important de cunoscut faptul că o scădere accentuată a limfocitelor CD4+ creşte riscul de producere a reacţiilor alergice în timpul profilaxiei PCP şi scade reuşita şi siguranţa efectuării desensibilizării (25).

Dapsona este utilizată ca şi SMX-TMP în tratamentul PCP la pacienţii HIV pozitivi, producând o serie de reacţii alergice cu o frecvenţă apreciată între 17% şi 33% din pacienţii trataţi. Reacţiile nu sunt severe necesitând numai în 4% din cazuri oprirea tratamentului. Dapsona este utilizată mai mult în profilaxia PCP decât în terapia acestei afecţiuni.

Nu există sau sunt extrem de rare reacţiile încrucişate între Dapsonă şi SMX-TMP, ceea ce face ca pacienţii care au prezentat reacţii la TMP-SMX să poată primi în condiţii de siguranţă acceptabilă dapsonă deşi nu există foarte multe date care să certifice această posibilitate (5, 18). Dar pacienţii care au

Scanned with OKEN Scanner

prezentat sindrom Stevens-Johnson, hepatită sau pneumonie induse de SMX-TMP au un risc crescut de a reproduce aceste simptome la administrarea dapsonei. Desensibilizarea la dapsonă nu se practică, cel mult se poate încerca un procedeu de administrare progresivă cu precauţiile necesare. S-au prezentat totuşi câteva studii în care s-a efectuat desensibilizarea la dapsonă cu rezultate bune, respectiv 13 cazuri reuşite din 14, dar protocolul de desensibilizare a durat 42 de zile (19).

Sulfadiazina este utilizată în combinaţie cu pirimetamina în tratamentul encefalitei cu Toxoplasma sau în profilaxia PCP la pacienţii HIV pozitivi. Incidenţa reacţiilor alergice este apreciată între 7% şi 34%, apărând la 1-2 săptămâni de la începerea tratamentului. Principalul simptom clinic îl constituie erupţiile maculopapulare. S-au semnalat cazuri şi de edem laringian cu obstrucţie respiratorie gravă (20). În cazul reacţiilor severe la sulfadiazină de tipul angioedemului s-a încercat cu rezultate foarte bune înlocuirea cu clindamicină. Sulfadiazina a putut fi administrată ca medicament de alternativă şi la pacienţi alergici la SMX-TMP reacţiile încrucişate fiind rare.

Protocoalele de desensibilizare la sulfadiazină au rezultate incerte preferându-se medicamentele de alternativă (5).

Clindamicina este utilizată relativ frecvent la pacienţii HIV pozitivi, având indicaţii diverse. S-a semnalat apariţia a numeroase reacţii maculopapulare de diverse grade induse de acest medicament. În cazurile severe, s-a încercat desensibilizarea, dar rezultatele au fost modeste (5, 21) (Tabelul 52).

TABELUL 52

Schema de desensibilizare orală la clindamicină (Beall G., Sanwo M., Hussain H., 1997)

Timp (ore)	Doză (mg)	Doză totală (mg)
0	0,15	0,15
0,5	0,5	0,65
1	1,5	2,15
1,5	5	7,15
2	10	17,15
2,5	20	37,15
3	50	87,15
3,5	100	187,15
4	150	337,15
4,5	300	637,15

Pentamidina este tot un medicament folosit în PCP. S-au semnalat extrem de puţine reacţii alergice induse de acest medicament. În numai câteva cazuri a fost necesară întreruperea tratamentului datorită apariţiei reacţiilor alergice, respectiv edem laringian. S-a mai semnalat şi apariţia de reacţii urticariene, dar apariţia a fost sporadică fără să necesite întreruperea tratamentului (5).

Penicilina şi aminopenicilinele folosite la pacienţii HIV pozitivi pot produce aceleaşi reacţii cu aceeaşi frecvenţă ca la pacienţii neinfectaţi HIV. Deficitul imun, cel puţin când nu este accentuat, pare să nu influenţeze rezultatele desensibilizării. Testele cutanate ca şi desensibilizarea au o valoare redusă în cazul erupţiilor maculopapulare la penicilină.

Scanned with OKEN Scanner

Medicamentele antituberculoase pot produce cu o frecvență variabilă accidente alergice la pacienții HIV pozitivi. Atât testarea cât și desensibilizarea la aceste medicamente prezintă rezultate asemănătoare cu pacienții neinfectați HIV (5).

Medicamentele antivirale, printre care aciclovir și didamasine produc relativ frecvent reacții la administrarea la pacienții HIV pozitivi. Se întâlnesc reacții cutanate (rash) sau chiar reacții febrile. Readministrarea acestor medicamente a dus la reapariția simptomelor. S-a semnalat la câteva cazuri apariția la administrarea aciclovirului edem angioneurotic, sau și a unor reacții de tip vasculară (12, 22).

Un antiviral nou introdus în terapia infecției HIV este nevirapina care este un nucleotid cu capacitatea de a inhiba reverstranscriptaza. În multe cazuri, administrarea acestui medicament a fost limitată de efectele secundare pe care le produce în special rash-ul. Studiile clinice au evidențiat o incidență a erupțiilor cutanate severe într-o proporție de 3% din care 85% sunt femei. Studiile multicentrice au arătat că în cazul administrării nevirapinei peste 5% erupții cutanate severe au apărut la 9 femei din 95 tratate și la 3 bărbați din 263 (23). S-au semnalat cazuri de reacții deosebit de grave și în cazul persoanelor sănătoase la care s-a administrat nevirapina profilactic post expunere la virusul HIV prin natura muncii desfășurate. Un caz în care după administrare profilactică de nevirapină asociată cu zidovudină și lamivudină s-a dezvoltat o hepatită fulminantă care a necesitat transplant hepatic. Al doilea caz tot în cadrul profilaxiei cu nevirapină, zidovudină și lamivudină a dezvoltat tot o hepatită fulminantă. Mecanismul de producere al acestor reacții nu a fost elucidat, dar se presupune că ar fi atât un mecanism alergic, cât și unul toxic (24).

S-au semnalat apariția sporadică a unor reacții alergice la anticonvulsivante: fenitoin și carbamazepină, ca și un caz de alergie la medicamente multiple (12).

În concluzie, se poate observa că reacțiile alergice induse de medicamente care apar la pacienții HIV pozitivi deși au un mecanism incert IgE (cea mai mare parte din ele) și evoluează pe fondul unei perturbări generale a sistemului imun, urmând însă schema de diagnostic și de terapie a reacțiilor alergice induse de medicamente la pacienții non HIV pozitivi. Ar fi însă o particularitate clinică la aceste reacții la pacienții HIV pozitivi și anume faptul că frecvent se asociază erupțiile maculopapulare cu sindromul febril și apariția lor după 7-17 zile de la începerea medicației inductoare. Scăderea limfocitelor CD4+ ar reprezenta un factor de risc sau un factor favorizant cu o pondere încă neprecizată, dar certă.

Bibliografie

1. PEDERSEN M., Histamine release from basophil leukocytes from HIV infected patients, Dan. Med. Bull., 1993, 40(3), 286-294.
2. WRIGHT D.N., NELSON R.P., LEDFOR D.K. et al, Serum IgE and HIV infection, J. Allergy Clin. Immunol., 1991, 85, 445-452.
3. LUCEY R.D., ZAJAC R.A., MELCHER G.P. et al, Serum IgE levels 622 persons with HIV infection: IgE evaluation with market depletion of CD4+ T cells, AIDS, Res. Human Retrovir., 1990, 6, 427-429.
4. SAMPLE S., CHERNOFT D.N., LENAHAN G.A. et al, Elevated serum concentration of IgE antibodies to environmental antigens in HIV seropositive male homosexuals, J. Allergy Clin. Immunol., 1990, 86, 876-880.

Scanned with OKEN Scanner

5. BETALL G., SANWO M., HUSSAIN H., Drug reactions and desensitization in AIDS, Immunol. Allergy Clin. North Am., 1997, 17(2), 319-337.
6. KOOPMANS P.P., van DER VEN A., VREE T. et al, Drug reactions to co-trimoxazol in HIV infection possibility not due to hidroxylamine, Abstract MoB 1193, XI International Conference on AIDS, Vancouver, Canada, 1996.
7. SKIEST D.J., KEISER P., Significance of peripheral eosinophilia in HIV infection individuals, XI International Conference on AIDS.
8. ROUDIER C., CALIMES E., ROGEAUZ O. et al, Adverse cutaneous reactions to TMP-SMX in patients with SIDA and Pneumocystis carinii pneumonia, Arch. Dermatol., 1994, 130, 1383-1386.
9. GORDIN M., SIMON G.L., WOTSEY C.B. et al, Adverse reactions to TMP-SMX in patients with SIDA, Ann. Intern. Med., 1984, 100, 495-499.
10. SAIG P., GAUMES E., CHOSIDOW O. et al, Drug induced toxic epidermal necrolysis in patients infected with HIV, J. Am. Acad. Dermatol., 1992, 26, 567-574.
11. KOVACS J.A., HIEMENTZ J.V., MACHER A.M., PCP: a comparison between patients with AIDS and patients with other immunodeficiencies, Ann. Intern. Med., 1984, 100, 663-671.
12. CARR A., PENNY R., COOPER D.A., Efficiency and safety of rechallenge with low dose TMP-SMX in previously hypersensitive HIV infected patients, AIDS, 1993, 7, 65-71.
13. RUSKIN J., LA RIVIERE M., Low dose co-trimoxazole for prevention PCP in human imunodeficiency virus disease, Lancet, 1991, 337, 468-471.
14. SHAFER R.W., SEITZMANN P.A., TAPPER M.L., Successful prophylaxis PCP with TMP-SMX in AIDS patients with previous allergic reactions, J. AIDS, 1989, 2, 389-393.
15. KELLY J.W., DOOLEY D.P., LATUADA C.P., A severe unusual reaction to TMP-SMX in patients infected with HIV, Clin. Infect. Dis., 1992, 14, 1034-1039.
16. ABSAR N., DANESHVAR H., BEAL G., Desensitization to TMP-SMX in HIV infected patients, J. Allergy Clin. Immunol., 1994, 93, 1001-1005.
17. NGUYEN M.-T., WEISS P.J., WALACE M.R., Two-day oral desensitization to TMP-SMX in HIV infected patients, AIDS, 1995, 9, 573-575.
18. MEDINA I., MILLS J., LEOUNG G. et al, Oral therapy for PCP in AIDS: a controlled trial of TMP-SMX versus TMP-Dapsone, New Engl. J. Med., 190, 323, 776-782.
19. METROKA C.E., LEWIS N.J., JACOBUS D.P., Desensitization to dapsone in HIV-positive patients, JAMA (Letter), 1992, 267, 512-514.
20. LORI S., Sulfonamide allergies-management in the nineties, Allergy Clin. Immunol. Internat., 1996, 8, 5-8.
21. SANW M.C., WITT M.D., BEAL G.N., Rapid oral desensitization to clindamycin in a patient with toxoplasma encephalitis and SIDA (Abstr.), Ann. Allergy Asthma Immunol., 1995, 74, 84-89.
22. JACOBSON M.A., McGRATH M.S., JOSEPH P. et al, Zidovudine induced fever, J. AIDS, 1989, 2, 382-388.
23. BERSOFF-MATCHA S.J., MILLER W.C.M., ABERG J.A., Sex differences in nevirapine rash, Clin. Infect. Dis., 2001, 32(1), 124-129.
24. ANONYMUS, Serious adverse events attributed to nevirapine regimens for postexposure for postexposure prophylaxis after HIV exposures, Worldwide 1997-2000, MMWR: morbidity and mortality weekly report, 2001, 49(51-52), 1153-1156.
25. CAUMES E., GUERMONPREZ G., LECOMTE C., Efficacy and safety of desensitization with SMX-TMP in 48 previously hypersensitive patients infected with human immunodeficiency virus, Arch. Dermatol., 1997, 113, 465-469.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

Partea a VII-a

ASPECTE MEDICO-LEGALE ALE REACŢIILOR ALERGICE LA MEDICAMENTE

1. ASPECTE GENERALE

Expunerea masivă la medicamente datorită administrării controlate sau necontrolate a medicamentelor tinde să devină nu numai o caracteristică a vieții moderne, ci chiar în mai multe cazuri o necesitate. Uneori, cantitatea de medicamente administrată la scară planetară pare să depindă numai calitativ sau structural de condițiile socio-economice ale unui teritoriu sau țări. Practic, indiferent de țară, un pacient primește în medie două-trei medicamente după o consultație de medicină generală și cel puțin 5-6 medicamente în cursul unei internări, indiferent de afecțiunea pentru care a solicitat consultația sau internarea. Administrarea unor cantități uriașe de medicamente generează nu numai probleme medicale, dar și probleme economice, juridice etice și chiar religioase.

Ținta oricărei medicații este restabilirea sau ameliorarea stării de sănătate a pacientului, sau respectând dictonul "medicamentul potrivit pentru pacientul potrivit, la timpul potrivit". Administrarea medicamentelor, dar și cunoașterea proprietăților lor atât cele terapeutice cât și cele neterapeutice este un proces imperfect care tinde să devină perfect. Imperfecțiunile acestui proces ca și eroarea umană inerentă au făcut ca într-un anumit punct problemele medicale să se întrepătrundă, sau să genereze probleme juridice sau medico-legale. Oricum actul medical care presupune în final și administrarea unei terapii medicamentoase sau nu se desfășoară corespunzător normelor juridice acceptate la un moment dat de societate. Administrarea medicamentelor ca și consecințele medicale, cât și cele nemedicale, constituie o parte importantă a actului medical. Trebuie făcută precizarea că apar o serie de aspecte juridice sau medico-legale la administrarea medicamentelor, general valabile pentru toate specialitățile și probleme legate de practica din clinică a reacțiilor alergice la medicamentele cu care se confruntă medicii alergologi.

Un prim aspect îl constituie modul de apariție al reacțiilor adverse la medicamente. Conform acestui criteriu reacțiile la medicamente pot fi: predictibile (supradozaj, efecte secundare) sau indirecte, inducerea de alte boli, idiosincrazia, intoleranța, reacțiile alergice.

Majoritatea reacțiilor adverse (aproximativ 70%) sunt reacții predictibile, cele mai frecvente din acest grup fiind efectele secundare, urmate de supradozaj.

Reacțiile alergice sunt mult mai rare, dar unele dintre ele prezentând risc vital pot produce decesul pacientului.

Identificarea acestor reacții se bazează pe o serie de aspecte comune ca (2, 3):

- apar la un număr mic de pacienți care primesc medicamentul respectiv;

- necesită sensibilizarea anterioară cu medicamentul respectiv sau cu un medicament cu structură chimică asemănătoare;
- manifestările clinice sunt diferite de efectele farmacodinamice ale medicamentului respectiv;
- simptomele în cea mai mare parte din cazuri apar la câteva ore de la administrare;
- complexul de simptome indus se poate încadra în simptomatologia reacţiilor de hipersensibilitate;
- se asociază frecvent cu eozinofilia periferică sau tisulară;
- se asociază cu apariţia unor markeri biologici specifici răspunsului imun (apariţia de anticorpi);
- simptomatologia dispare în 48-72 de ore de la întreruperea medicamentului inductor. Deşi reacţiile alergice la medicamente sunt impredictibile există o serie de factori care dau indicaţii cu grad variabil de relativitate asupra posibilităţii de apariţie a unor reacţii alergice la medicamente. Printre aceşti factori se numără: mărimea şi natura moleculelor medicamentului respectiv (greutatea moleculară mare, natura proteică), degradarea în metaboliţi reactivi, frecvenţa cunoscută cu care apar reacţii alergice la medicamentul respectiv (date din literatură, prospect de însoţire), sensibilizarea încrucişată, gradul de expunere, calea de administrare. Sunt şi o serie de factori legaţi de gazdă. Vârsta (copiii fac mai puţine reacţii alergice la medicamente), sexul (femeile fac mai frecvent reacţii medicamentoase), factori genetici (indivizi cunoscuţi din părinţi care fac reacţii alergice la medicamente), prezintă reacţii la medicamente, nu neapărat aceleaşi medicamente, dar mai frecvent decât ceilalţi indivizi, existenţa (deşi controversată) a sindromului de alergie multiplă la medicamente. Toţi aceşti factori pot contribui, dar într-o mică măsură, la aprecierea apariţiei unei alergii medicamentoase;
- a doua particularitate care apare în clinică şi terapia reacţiilor alergice la medicamente o constituie necesitatea găsirii unei posibilităţi terapeutice ca medicamentul care a indus o reacţie alergică, chiar dacă aceasta este foarte severă să poată fi readministrat. În general, în cursul diagnosticului unei afecţiuni obişnuite, odată identificată cauza (agentul sau mecanismul patogen) se încearcă îndepărtarea sau neutralizarea cauzei şi limitarea sau anularea efectelor pe care le-a produs asupra organismului. În cazul alergiei la medicamente se procedează exact la fel, dar există situaţii în care acest medicament inductor trebuie readministrat deşi există riscul unei reacţii care poate conduce la decesul pacientului. Însăşi procedura de readministrare (administrarea progresivă sau desensibilizarea) prin care se încearcă să se readministreze medicamentul incriminat prezintă numeroase riscuri inclusiv vitale. Este evident că încercarea unor asemenea procedee trebuie făcută respectând normele medicale deontologice şi juridice. Fără ca să fie proprie, această situaţie are puţine echivalente în practica medicală a altor specialităţi.

O a treia situaţie o constituie modul de stabilire a diagnosticului alergiei la medicamente. Astfel, după cum s-a putut observa, datele obţinute din istoricul afecţiunii au o foarte mare importanţă. Aceste date se obţin în general din relatările verbale ale pacientului. Foarte puţini pacienţi prezintă documente medicale care să ateste o reacţie alergică la medicamente. În acelaşi timp, constituie o obligaţie medicală/profesională ca un medic care a constatat o reacţie alergică/adversă la medicamente să elibereze pacientului un document medical care

Scanned with OKEN Scanner

să certifice reacţia (simptomatologie, tratament, medicamentul care a indus-o). Indiferent de experienţa medicului care conduce interogatoriul medical, relatarea pacientului poate fi confuză, incompletă sau incertă, iar datele prezentate de pacient pot fi foarte greu verificate de medic. Pacientul, în general cooperant şi bine intenţionat, nu poate fi acuzat dacă omite un element foarte important pentru stabilirea diagnosticului.

Tot pentru stabilirea diagnosticului se utilizează testele in vivo şi in vitro. După cum am prezentat valoarea diagnostică şi mai ales predictivă este departe de 100%. Mai mult, valoarea acestor teste variază în funcţie de medicamentul testat, fiind dată şi de interpretarea clinică a rezultatelor obţinute. Totodată testele in vitro sunt şi ele, la rândul lor, riscante putând provoca reacţii severe. La fel şi probele de provocare care se practică în general foarte rar tot datorită riscului, cât şi rezultatelor incerte pe care pot să le prezinte. Singura probă de diagnostic relativ obiectivă este oprirea administrării medicamentului presupus a produce o reacţie alergică şi urmărirea evoluţiei reacţiei apărute dar nici această probă nu se poate efectua în orice condiţii. O reacţie alergică severă presupune oprirea administrării mai multor medicamente şi tratarea reacţiei cu observarea evoluţiei simptomelor alergice.

Relativitatea elementelor pe baza cărora se stabileşte diagnosticul alergiei la medicamente cu gradul de risc extrem de ridicat al procedurilor terapeutice care se aplică în cursul alergiei medicamentoase necesită în foarte multe cazuri obţinerea consimţământului pacientului pentru o serie de investigaţii sau proceduri medicale riscante, care pot aduce prejudicii grave pacientului, are o mare importanţă în caz de probleme litigioase cu implicaţii juridice. Obţinerea consimţământului de către medic nu îl absolvă pe acesta de greşelile medicale pe care le poate face în cursul efectuării unui procedeu riscant, ci numai de evoluţia negativă; sau a decesului care poate apărea în cursul efectuării procedeului terapeutic pentru care pacientul şi-a dat consimţământul. În principiu, pacientul consimte să suporte riscul datorat aplicării corecte a procedeului la care este supus, nu eventualelor erori care ar putea apărea, de cauză subiectivă, în desfăşurarea procedurii respective.

Consimţământul pacientului nu este numai o formă juridică (o semnătură pe un act), ci reprezintă un adevărat proces prin care medicul explică pacientului şi eventual familiei pacientului, întregul plan terapeutic, desemnând situaţiile de risc ce pot să apară şi explicând în ce constă riscul. În literatura anglo-saxonă se consideră consensul sau (*informed consent*-consimţământul în cunoştinţă de cauză) este considerată o adevărată doctrină legalizată în care medicul obţine acceptul pacientului pentru un anume tratament, intervenţie chirurgicală sau orice altă procedură de diagnostic (2, 3). Este absolut necesar ca, în cadrul acestei teorii (doctrine) a consimţământului, medicul să discute cu pacientul următoarele aspecte:

- riscurile şi beneficiile tratamentului propus;
- alternative la tratamentul propus;
- riscul şi beneficiile tratamentelor alternative;
- riscul şi beneficiul în caz că nu se utilizează nici un tratament.

Obţinerea consimţământului pacientului este o problemă extrem de delicată în special pentru pacient, dar şi pentru medic. Consimţământul, atunci când situaţia o permite, nu trebuie "smuls" pacientului de către medic. Pacientului trebuie să i se lase timp de decizie, să se consulte cu familia, sau să consulte chiar

Scanned with OKEN Scanner

alt doctor. Pentru pacient, medicul trebuie să fie atât medic, cât și consilier, profesor sau avocat (2).

Valoarea etică sau deontologică a consimțământului variază destul de puțin, în schimb, valoarea juridică variază în funcție de sistemul juridic al fiecărei țări.

2. SISTEMUL JURIDIC ŞI PRACTICA MEDICALĂ

Activitatea medicală, în general, se desfășoară într-un cadru juridic bine definit, implicând - dacă este cazul - răspunderea juridică a medicului.

Răspunderea juridică reprezintă un complex de drepturi și obligații care apar ca urmare a unei fapte ilicite.

Răspunderea juridică se împarte în răspundere penală și răspundere civilă. Răspunderea penală apare în cazul săvârșirii unor fapte grave (omor, neglijență gravă în serviciu) și cuprinde o serie de măsuri de drept prin care se pedepsește făptașul cu intenția de a-l reeduca. Răspunderea civilă cuprinde fapte antisociale de mai mică importanță, iar normele care definesc acest tip de răspundere în special repararea (despăgubirea) prejudiciului produs. În cadrul răspunderii civile se diferențiază răspunderea civilă delictuală care se aplică nu atât în considerarea persoanei care a săvârșit fapa ilicită cauzatoare de prejudiciu, cât în considerarea patrimoniului său (4).

Ca principiu general se stabilește că "orice faptă a omului care cauzează altuia prejudiciu obligă pe acela din a cărui greșeală s-a ocazionat, a-l repara și omul este responsabil nu numai de prejudiciul ce a cauzat fapta sa, dar și de acela ce a cauzat prin neglijență sau imprudența sa". De asemenea, există principiul răspunderii pentru fapta ilicită cauzatoare de prejudiciu.

Răspunderea delictuală este angajată când există o faptă ilicită. Fapta ilicită se definește ca orice faptă prin care, încălcându-se normele dreptului obiectiv sunt cauzate prejudicii dreptului subiectiv al unei persoane (4). De menționat că și inacțiunea este considerată o faptă ilicită atunci când, potrivit legii, trebuia ca persoana respectivă să acționeze (să ia măsurile care se impun).

În cadrul prejudiciului, ca element al răspunderii delictuale, intră și valoarea sănătății unei persoane, având ca urmare reducerea sau pierderea capacității sale de muncă cu consecințele care decurg din aceasta.

Există o serie de cauze care înlătură caracterul ilicit al faptei: legitimă apărare, starea de necesitate, consimțământul victimei (4).

Răspunderea penală se angajează numai pentru fapte care sunt prevăzute expres în lege. Aceste fapte denumite infracțiuni, care prezintă un pericol social mare sunt săvârșite cu vinovăție. Vinovăția există când fapta săvârșită și care are un mare pericol social este săvârșită cu intenție sau din culpă (greșeală). Fapta este săvârșită cu intenție atunci când infractorul prevede rezultatul faptei sale cunoscând producerea lui prin fapta respectivă sau când infractorul prevede rezultatul faptei deși nu îl cunoaște (5).

Fapta este săvârșită din culpă (greșeală) atunci când: infractorul prevede rezultatul faptei sale, dar nu îl acceptă, socotind că nu se va produce sau când infractorul nu prevede rezultatul faptei sale deși trebuia să îl prevadă.

Scanned with OKEN Scanner

Există şi fapte penale prin inacţiune săvârşite fie cu intenţie, fie din culpă.

Culpa trebuie diferenţiată de starea de necesitate, de cazul fortuit sau de eroarea de fapt.

În general, starea de necesitate apare în cazul profesiunii medicale în condiţii de asistenţă precară atunci când medicul este lipsit de cele mai potrivite mijloace de intervenţie efectuând o intervenţie care era singura posibilitate de a evita un pericol iminent. Cazul fortuit se referă de obicei la apariţia unei situaţii pe parcursul unui procedeu terapeutic care nu putea fi prevăzută. Eroarea de fapt se referă la situaţiile în care, din motive obiective, nu se cunoştea existenţa unei stări (situaţii) fără ca aceasta să constituie rezultatul culpei. Eroarea de fapt este situaţia în care se trag concluzii corecte în raport cu condiţiile de desfăşurare a unui fenomen, ceea ce reflectă cunoaşterea falsă a unei situaţii de fapt situaţie posibilă chiar şi în condiţiile unei activităţi corecte în cadrul căreia se respectă normele de comportament profesional (6). Este foarte important faptul că eroarea de fapt nu trebuie să fie rezultatul culpei profesionale.

Exemplul clasic al erorii de fapt îl constituie insuficienţa elementelor ştiinţifice necesare pentru stabilirea unui diagnostic corect, sau o evoluţie particulară sau atipică a unei boli care a făcut ca diagnosticul să nu poată fi stabilit (eventual stabilindu-se mult mai târziu, aducând prejudicii bolnavului). Eroarea trebuie diferenţiată de riscurile previzibile sau imprevizibile care apar în evoluţia sau terapia unei boli. Diferenţierea erorii de fapt / culpă (vină) deşi în termeni juridici pare foarte clară este greu de făcut în practica medicală. Stabilirea că o anume situaţie apărută în practica medicală este o eroare de fapt şi nu o culpă medicală revine în general mai mult specialiştilor decât juriştilor. Trebuie aduse argumente obiective în sprijinul erorii de fapt cum ar fi: date din literatura de specialitate cu situaţii similare, opinia autorităţii ştiinţifice (instituţie, persoană), condiţiile materiale (mijloacele de investigaţie) de care s-a dispus în momentul săvârşirii erorii de fapt şi valoarea datelor furnizate de aceste investigaţii. De asemenea, este importantă şi pregătirea profesională a medicului care a săvârşit eroarea de fapt (avea pregătirea profesională şi experienţa necesară pentru a o evita?)

3. REACŢII ALERGICE LA MEDICAMENTE ŞI CULPA MEDICALĂ

Practica medicală poate produce numeroase erori care pot aduce prejudiciu bolnavilor şi atrage răspunderea juridică a medicului.

Foarte multe erori sunt întâlnite odată cu administrarea medicamentelor. Apariţia unei reacţii încadrate în categoria predictibile poate fi considerată în unele cazuri o eroare medicală. De exemplu, supradozajul. Dar apariţia efectelor secundare nu poate fi încadrată în categoria erorilor medicale. Apariţia ca şi modul de manifestare a efectelor secundare sunt variabile de la pacient la pacient. Deşi există numeroase tipuri de medicamente, medicul trebuie să cunoască bine indicaţiile şi contraindicaţiile medicamentului pe care îl prescrie.

Scanned with OKEN Scanner

Invocarea necunoașterii acestor aspecte nu constituie o scuză pentru medic. De asemenea, medicul trebuie să prevină pacientul de apariția unor efecte secundare atunci când acestea sunt cunoscute.

Nu poate fi învinovățit medicul de apariția unor reacții extrem de rare care sunt înscrise în prospectele medicale. De exemplu, apariția unei anemii hemolitice după administrarea unei serii de medicamente chiar uzuale (4).

Deși acest tip de reacție este cunoscut (în unele cazuri chiar înscris în prospectele care însoțesc medicamentele), faptul că această reacție apare la un anumit pacient nu poate fi prevăzut de către medic și nu poate fi imputat atâta timp cât indicația terapeutică a fost corectă și administrarea a fost de asemenea corectă (dozaj, cale de administrare etc.). Faptul că această reacție apare la un număr mic de pacienți, și nu la marea majoritate, face ca medicamentul să se mențină în uz. Apariția după administrarea unui medicament a unei reacții impredictibile (intoleranță, idiosincrazie, sau reacție alergică) nu constituie o eroare medicală. Apariția acestor reacții nu poate fi prevăzută. Dar apariția unei reacții alergice la un medicament la care pacientul era sensibilizat anterior constituie o greșeală medicală, încadrându-se cel puțin teoretic la fapta săvârșită din culpă (se prevede rezultatul faptei sale dar nu îl acceptă socotind fără temei că nu se va produce). Așa cum am prezentat în prima parte a capitolului, există dificultăți reale în a stabili din istoricul pacientului prezența unei reacții alergice (și în ce măsură este reală această reacție). Este însă obligatoriu pentru medic să întrebe pacientul dacă prezintă reacții alergice la medicația prescrisă și să consemneze răspunsul. De menționat că întrebarea trebuie să se refere la o anumită substanță bază care se găsește în mai multe preparate comerciale cu denumiri diferite și nu numai denumirea unui preparat comercial. Și pacientul are obligația de a pune la dispoziția medicului date sau documente medicale despre reacțiile alergice sau nealergice prezentate după administrarea medicamentelor. Așa cum s-a prezentat, diagnosticul unei reacții de hipersensibilitate presupune nu numai identificarea ca reacție alergică a simptomatologiei prezentate de pacient după administrarea unui medicament, ci și identificarea acelui medicament pentru a nu mai fi administrat pacientului respectiv. În multe cazuri, este extrem de dificil de a identifica cu certitudine medicamentul care a produs reacția alergică datorită datelor cu un mare grad de incertitudine de care dispune medicul la momentul respectiv. Atât investigația anamnestică, cât și testele cutanate au o valoare relativă. Astfel, în unele cazuri, diagnosticul va fi un relativ posibil generator de prejudiciu pentru pacient. Dacă investigația medicală a fost cea adecvată situației, cu limitele ei unanim cunoscute, iar interpretarea datelor s-a făcut corect și se poate proba aceasta, nu se poate vorbi de o culpă medicală care să atragă răspunderea juridică. Se poate considera că este o eroare de fapt care înlătură răspunderea juridică și nu de o culpă medicală.

Atunci când există suspiciuni că un anumit medicament ar putea produce o reacție alergică la un pacient, medicul are obligația să investigheze posibilitatea apariției acestei reacții alergice. Investigarea presupune efectuarea unor teste in vitro și in vivo pentru depistarea de sensibilitate care ar putea duce la apariția reacției alergice. Rezultatele testelor însă au și ele o valoare relativă, chiar corect executate, valoarea lor depinzând de medicament și de contextul clinic. Totuși, administrarea unui medicament și apariția unei reacții alergice la un pacient cu un test pozitiv la acel medicament constituie în principiu o greșeală medicală. Excepția o constituie procedeele de desensibilizare sau administrare progresivă.

Scanned with OKEN Scanner

Apariţia unei reacţii alergice la un pacient cu teste in vivo şi in vitro negative nu constituie o greşeală medicală tocmai datorită rezultatelor relative ale acestor teste. Desigur este cazul în care testele au fost corect executate şi adecvat indicate. O problemă importantă în cazul alergologiei o constituie practicarea şi interpretarea rezultatelor testelor la medicamente in vivo şi in vitro. În multe cazuri, efectuarea testelor cutanate (prick şi intradermic) poate declanşa o reacţie severă, aducându-se un prejudiciu pacientului, deci punându-se problema responsabilităţii juridice. Practicarea testelor cutanate după procedeele standard recomandate în literatură sau de autoritatea ştiinţifică din ţara respectivă cu respectarea indicaţiilor şi contraindicaţiilor respective nu trebuie să atragă răspunderea juridică a medicului în caz de accident. Situaţia aceasta încadrându-se de fapt în noţiunea de eroare de fapt. Desigur, se pot duce la nesfârşit discuţii care sunt condiţiile standard ale unui test cutanat la un anumit medicament şi cum au fost respectate indicaţiile şi contraindicaţiile efectuării testării şi ce beneficiu există dacă se efectuează testarea. Totodată există medicamente în care modul de testare este standardizat în mare măsură cum ar fi cazul penicilinei şi medicamente pentru care testarea nu este standardizată, existând numai referiri în literatură despre diverse încercări. Aprecierea existenţei sau neexistenţei unei culpe medicale trebuie să se facă ţinându-se seama de aceste observaţii.

O altă problemă cu mare potenţial de a genera erori medicale o constituie modul de interpretare a rezultatelor testelor cutanate sau in vitro.

Există o mare relativitate a acestor rezultate care ţine de condiţii obiective: procedee nestandardizate, nu se cunosc foarte bine determinanţii antigenici, puţine referiri în literatură. Ca regulă generală scrisă sau nescrisă în practica din clinică un test pozitiv corect efectuat exclude de regulă administrarea medicamentului respectiv.

Se pune problema valorii predictive a unui test negativ. Aşa cum s-a arătat în capitolele anterioare, valoarea predictivă a testelor negative la medicamente este redusă indiferent de test. Considerăm că nu este o culpă medicală apariţia unui accident alergic la un pacient cu teste cutanate sau in vitro negative. Testele însă trebuie corect efectuate, corect indicate, corect interpretate şi corect corelate cu alte date (anamnestice şi clinice) obţinute de la pacientul respectiv. Trebuie cunoscut foarte bine ceea ce indică un test in vivo sau in vitro, şi care sunt limitele lui. Medicul care indică efectuarea unui test în cazul alergiei la medicamente trebuie să cunoască foarte bine valoarea şi limitele testului.

Subliniem faptul că un test pozitiv sau negativ in vivo sau in vitro are o mică importanţă. Testul - de fapt - arată existenţa sau neexistenţa unei stări de hipersensibilitate la medicamente, un anumit medicament care administrat ar putea dezvolta o reacţie alergică. Tipul sau gravitatea reacţiei alergice este dificil să fie prevăzut. Desigur o reacţie masivă cutanată la un test prick (papulă cu "pseudopode", necroză) va sugera o stare de hipersensibilitate accentuată la medicamentul respectiv cu o foarte posibilă reacţie severă clinică la readministrare.

Pentru a avea o valoare clinică, rezultatele testului trebuie interpretate clinic. Numai prin interpretarea clinică a valorii testului se poate (sau nu se poate) afirma că pacientul respectiv este sau ar putea fi alergic la medicamentul respectiv. Interpretarea clinică se face numai în cadrul unei consultaţii, de alergologie de preferinţă. Responsabilitatea, dacă este cazul, revine celui care a indicat testul şi a interpretat clinic rezultatul testului şi care trebuie să cunoască limitele testului respectiv (valoarea diagnostică, predictivă, reproductibilitatea, utilizarea tes-

Scanned with OKEN Scanner

tului pentru medicamentul respectiv). Altfel, rezultatul testului, singular, are o valoare limitată, atât diagnostică, cât şi predictivă. O altă problemă care apare în cadrul testărilor la medicamente este efectuarea testelor de screening. Cele mai frecvente fiind testele efectuate la penicilină. Valoarea acestor teste, deşi limitată din punctul de vedere medical, are rolul de semnal pentru depistarea celor mai mulţi dintre pacienţii alergici. Efectuarea lor după proceduri standard este obligatorie chiar dacă o serie de pacienţi nu pot fi depistaţi. Se evită astfel apariţia unor culpe medicale.

Practicarea unor procedee cu risc crescut, sau chiar cu risc vital crescut, cum ar fi administrarea progresivă sau desensibilizarea, poate genera producerea unor prejudicii grave pacientului şi răspunderea juridică a medicului.

Aşa cum am prezentat desensibilizarea, ca şi administrarea progresivă constituie procedee de excepţie care se execută în anumite condiţii. Esenţial este pentru a nu exista suspiciunea sau acuzaţia de culpă medicală ca: să existe o indicaţie clară şi bine documentată şi argumentată pentru acest procedeu, să se facă o evaluare cât mai corectă a raportului risc/beneficiu, să se obţină consimţământul pacientului şi să se execute cât mai corect urmând pe cât posibil un procedeu standard sau recomandat pentru medicamentul respectiv. Execuţia acestor procedee trebuie făcută în unităţi sanitare care deţin servicii de terapie intensivă sau chiar în serviciile de terapie intensivă. Eventualele accidente care apar în cursul acestor procedee pot cu uşurinţă să fie încadrate juridic în starea de necesitate, medicul neavând responsabilitate pentru apariţia acestor accidente sau pentru nereuşita acestor procedee.

Folosirea premedicaţiei, respectiv tratamentului preventiv, a reacţiilor alergice sau anafilactoide (substanţe de contrast iodate) poate fi un argument împotriva existenţei unei culpe medicale în caz de apariţie a unor reacţii severe numai când această premedicaţie a fost făcută corect şi indicată corect, cunoscându-se limitele de protecţie pe care le poate asigura.

* *
*

După cum se observă, în cursul protecţiei clinice legate de medicamente, există numeroase situaţii când poate să apară suspiciunea de culpă medicală adevărată. Trebuie făcută o altă distincţie între accidentele şi incidentele care apar în cursul practicii clinice a alergiei la medicamente şi greşelile medicale. În general, stabilirea existenţei şi inexistenţei culpei medicale revine în cea mai mare măsură organelor medicale. Sistemul juridic încadrează culpa medicală după normele juridice existente într-o societate.

Au fost identificate mai multe probleme medicale legate de administrarea medicamentelor sau pot conduce la apariţia unor aspecte juridice importante.

Aceste probleme sunt: (1)

- omiterea începerii administrării unei medicaţii pentru o problemă medicală;
- administrarea unui medicament în absenţa unei indicaţii valide;
- administrarea unui medicament neadecvat pentru o anumită indicaţie medicală;
- dezvoltarea datorită unei medicaţii inadecvate sau insuficiente a unor noi probleme medicale sau înrăutăţirea stării de sănătate;
- administrarea în doză insuficientă a medicamentului necesar/indicat;
- administrarea unei supradoze din medicamentul necesar/indicat;
- efecte indezirabile sau neaşteptate pentru medicamentul corect indicat.

Scanned with OKEN Scanner

Aceste probleme generale apar în practica oricărei specialități medicale, chirurgicale sau chiar a investigațiilor de laborator. Alergologia și, în mod particular studiul și terapia reacțiilor alergice și nealergice la medicamente, este legată în special de ultima problemă, respectiv apariția de efecte indezirabile sau neașteptate la administrarea unui medicament corect indicat.

Există însă o serie de particularități în cazul studiului și terapiei reacțiilor alergice la medicamente care nuanțează practica clinică în cadrul alergiei la medicamente și care pot influența și aspectele juridice care pot să apară legate de reacțiile alergice la medicamente.

Bibliografie

1. STRAND L.M., CIPOILLE R., MORLEY P.C., Drug related problems, their structure and function, Drug Intel. Clin. Pharm., 1990, 24, 1093-1099.
2. BARDANA E.J., Adverse drug reactions. Medical and legal considerations, Immunol. Allergy Clin. North Am., 1998, 18(14), 817-825.
3. CLASSEN D.C., PESTOTNIK S.L., EVANS R.S. et al, Adverse drug events in hospitalized patients, JAMA, 1997, 277, 301-307.
4. STĂNESCU C., BÎRSAN C., Tratat de drept civil. Teoria generală a obligațiilor, Edit. Academiei, București, 1981, 135-190.
5. DRESSLER M.L., Noțiuni de teorie a dreptului și drept medical, În: Tratat de medicină legală, Ed. Beliș V., Edit. Medicală, București, 1990, 3, 908-915.
6. SCRIPCARU GH., citat de Dressler M.L., în: Tratat de medicină legală, Ed. Beliș V., Edit. Medicală, București, 1990, 3, 914.

Scanned with OKEN Scanner

Mihail ALECU

Este medic primar în specialitățile dermatologie, alergologie și imunologie clinică. Conduce laboratorul de imunologie al Centrului Dermato-Venerologic din cadrul spitalului Clinic de Dermatologie „Scarlat Longhin" București. Doctor în medicină și cercetător științific a primit în anul 1990 premiul Daniel Danielopolu al Academiei Române, pentru medicină.

A publicat și comunicat un număr de 130 de lucrări științifice în domeniul dermatologiei, imunologiei și alergologiei. În 1998 publică monografia *„Sarcomul Kaposi"* iar în 1999 publică în colaborare Monografia *„Apoptoza - Moartea celular-programată"* lucrare distinsă în anul 2001 cu premiul „Gheorghe Marinescu" al Academiei Române.

Silvia ALECU

Este medic primar în medicină internă la Spitalul Dr. „Carol Davila" București. Doctor în medicină, a colaborat la realizarea mai multor lucrări în domeniul medicinei interne, ca: *„Tratat de nefrologie"* (anul 1994), *„Rinichiul artificial"* (1997), *„Urgențe în medicină"* (anul 2001), apărute sub redacția prof. Dr. N. Ursea.

În lucrarea de față ne-am propus o privire clinică asupra reacțiilor alergice induse de medicamente. Am privit reacțiile alergice la medicamente nu ca o simplă enumerare ci ca o adevărată entitate clinică în care se descriu mecanisme patologice, manifestări clinice, metode de investigație, criterii de diagnostic și tratament, ca și probleme legate de readministrarea unui medicament care a indus o reacție alergică.

Sperăm ca această lucrare să fie utilă tuturor medicilor care la un moment dat se confruntă cu o reacție alergică indusă de medicamente.

AUTORII

EDITURA MEDICALĂ VĂ OFERĂ, PRIN LIBRĂRIA DIN BUCUREȘTI, BD. PACHE PROTOPOPESCU NR. 131 (P-ȚA IANCULUI), CĂRȚI MEDICALE ȘI TIPIZATE MEDICALE.

Pentru mai multe informații: tel.: 252 51 87; fax: 252 51 89
www.ed-medicala.ro
ed-medicala@fx.ro

ISBN 973-39-0476-7

Lei 240 000

Scanned with OKEN Scanner